

Selected Folder :

[First Hit](#)[Previous Doc](#)[Next Doc](#)[Go to Doc#](#)  

L12: Entry 2 of 3

File: JPAB

Sep 6, 2002

PUB-NO: JP02002249432A

DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 2002249432 A

TITLE: COMBINED AGENT

PUBN-DATE: September 6, 2002

## INVENTOR-INFORMATION:

NAME	COUNTRY
DOI, TAKAYUKI	
HASHIMOTO, TADATOSHI	
KAMO, IZUMI	

## ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME	COUNTRY
TAKEDA CHEM IND LTD	

APPL-NO: JP2001390486

APPL-DATE: December 21, 2001

PRIORITY-DATA: 2000JP-391013 (December 22, 2000)

INT-CL (IPC): A61K 31/4353; A61K 31/216; A61K 31/4375; A61K 31/551; A61K 45/00; A61K 45/06 ; A61P 1/06; A61P 1/08; A61P 7/12; A61P 11/00; A61P 11/06; A61P 11/14; A61P 19/02; A61P 25/04; A61P 25/18; A61P 25/22; A61P 25/24; A61P 29/00; A61P 43/00; C07D 471/14

## ABSTRACT:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a medicine which can be widely applicable to diseases such as thamuria, incontinence, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, dolor, cough, hypersensitivity enteropathy, vomiting, depression, anxiety, manic-depressive psychosis and schizophrenia.

SOLUTION: The medicine comprises a combination of an NK-1 receptor antagonist, an NK-2 receptor antagonist and/or an anticholinergic agent. The medicine is effective as a preventive or a curative for thamuria, incontinence, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, dolor, cough, hypersensitivity enteropathy, vomiting, depression, anxiety, manic-depressive psychosis and schizophrenia. In particular, the medicine comprises a combination of a compound represented by formula (1) [wherein, each symbol in the formula is defined in the description], its salt or its prodrug, an NK-2 receptor antagonist, and/or an anticholinergic agent.

COPYRIGHT: (C)2002,JPO

[Previous Doc](#)      [Next Doc](#)      [Go to Doc#](#)

(19)日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号  
特開2002-249432  
(P2002-249432A)

(43)公開日 平成14年9月6日(2002.9.6)

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード(参考)
A 61 K 31/4353		A 61 K 31/4353	4 C 0 6 5
31/216		31/216	4 C 0 8 4
31/4375		31/4375	4 C 0 8 6
31/551		31/551	4 C 2 0 6
45/00		45/00	

審査請求 未請求 請求項の数13 O L (全 38 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2001-390486(P2001-390486)	(71)出願人	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(22)出願日	平成13年12月21日(2001.12.21)	(72)発明者	土居 孝行 大阪府和泉市鶴山台1丁目10番地25号
(31)優先権主張番号	特願2000-391013(P2000-391013)	(72)発明者	橋本 忠俊 大阪府茨木市舟木町6番26-1301
(32)優先日	平成12年12月22日(2000.12.22)	(72)発明者	加茂 泉 兵庫県尼崎市西昆陽2丁目8-1-306
(33)優先権主張国	日本(J P)	(74)代理人	100080791 弁理士 高島 一

最終頁に続く

## (54)【発明の名称】併用剤

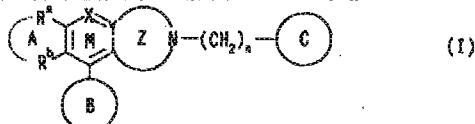
## (57)【要約】

【課題】 本発明は、頻尿、尿失禁、喘息、慢性閉塞性肺疾患、リューマチ関節炎、変形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安症、躁鬱病または精神分裂病の予防・治療剤として有用な、NK-1受容体アンタゴニストとNK-2受容体アンタゴニストおよび/または抗コリン剤とを組み合わせてなる医薬を提供すること。

【解決手段】 頻尿、尿失禁、喘息、慢性閉塞性肺疾

患、リューマチ関節炎、変形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安症、躁鬱病または精神分裂病の予防・治療剤として有用な、NK-1受容体アンタゴニストとNK-2受容体アンタゴニストおよび/または抗コリン剤とを組み合わせてなる医薬を提供する。さらに詳細には、式

## 【化1】



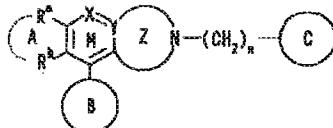
〔式中の各記号の定義は明細書中に記載されるとおりである〕で表される化合物もしくはその塩またはそのプロ

ドラッグとNK-2受容体アンタゴニストおよび/または抗コリン剤とを組み合わせてなる医薬を提供する。

1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 式



\* [化1]

\*

(式中、M環は、部分構造  $-X=Y<$  として  $-N=C<, -CO-N<$  まで

たは  $-CS-N$  ぐを有する複素環；

R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は共に結合してA環を形成するか、あるいは同一または相異なって水素原子またはM環における置換基；A環およびB環は、それぞれ置換基を有していてもよい同素または複素環で、その少なくとも一方が置換基を有していてもよい複素環；C環は置換基を有していてもよい同素または複素環；Z環は置換されていてもよい含窒素複素環；およびnは1ないし6の整数を示す。】で表される化合物(I)もしくはその塩またはそのプロドラッグとNK-2受容体アンタゴニストとを組み合わせてなる医薬。

【請求項2】 化合物(I)が①(9S)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 12-ジオキソ-5-フェニル[1, 4]ジアゼビノ[2, 1-g][1, 7]ナフチリジン、②(9S)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 12-ジオキソ[1, 4]ジアゼビノ[2, 1-g][1, 7]ナフチリジン、③(9R)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-5-フェニル-13H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g][1, 7]ナフチリジン、④(9R)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g][1, 7]ナフチリジン、⑤(9R)-7-(3, 5-ジメトキシベンジル)-5-(4-フルオロフェニル)-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g][1, 7]ナフチリジンまたは⑥(9R)-7-(3, 5-ジメトキシベンジル)-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g][1, 7]ナフチリジン。

10%チリジンである請求項1記載の医薬。

【請求項3】 化合物(I)が(9R)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g][1, 7]ナフチリジンである請求項1記載の医薬。

【請求項4】 NK-2受容体アンタゴニストがビペリジン誘導体、ペルヒドロイソインドール誘導体、キノリン誘導体、ピロロピリミジン誘導体またはアソイドペプチド誘導体である請求項1記載の医薬。

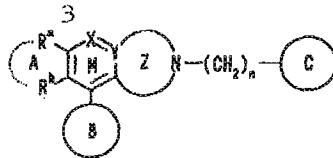
【請求項5】 GR94800、GR159897、M  
EN10627、MEN11420 (nepadutant)、S  
R144190、SR48968 (saredutant)、GR  
149861、YM35375、YM38336、ZD  
7944、L-743986、MDL105212A、  
ZD6021、MDL105172A、SCH2055  
28、SCH62373、R-113281、RPR-  
106145、SB-414240、ZM-25327  
0、SCH217048、L-659877、PD-1  
30 47714 (CAM-2291)、MEN10376、S1647  
4、GR100679、DNK333、GR9480  
0、UK-224671、MEN10376またはその  
他のものである請求項1記載の医薬。

【請求項6】 頻尿、尿失禁、喘息、慢性閉塞性肺疾患、リューマチ関節炎、変形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安症、躁鬱病または精神分裂病の予防・治療剤である請求項1記載の医薬。

【請求項7】 NK-1受容体アンタゴニストとNK-2受容体アンタゴニストと抗コリン剤とを組み合わせてなる医療

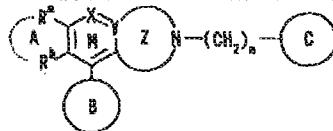
【請求項8】 NK-1受容体アンタゴニストとNK-2受容体アンタゴニストとを組み合わせてなる類尿、尿失禁予防・治療剤

【請求項9】 哺乳動物に対して、式  
【化2】



〔式中、M環は、部分構造  $-X = Y <$  として  $-N=C<$ ,  $-CO-N<$  または  $-CS-N<$  を有する複素環；

$R^a$  および  $R^b$  は共に結合して A 環を形成するか、あるいは同一または相異なって水素原子または M 環における置換基； A 環および B 環は、それぞれ置換基を有していてもよい同素または複素環で、その少なくとも一方が置換基を有していてもよい複素環； C 環は置換基を有していてもよい同素または複素環； Z 環は置換されていてもよい含窒素複素環； および  $n$  は 1 ないし 6 の整数を示す。〕で表される化合物(I)もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量と NK-2 受容体アンタゴニストの有効量とを組み合わせて投与することを特徴とする類\*



〔式中、M環は、部分構造  $-X = Y <$  として  $-N=C<$ ,  $-CO-N<$  または  $-CS-N<$  を有する複素環；

$R^a$  および  $R^b$  は共に結合して A 環を形成するか、あるいは同一または相異なって水素原子または M 環における置換基； A 環および B 環は、それぞれ置換基を有していてもよい同素または複素環で、その少なくとも一方が置換基を有していてもよい複素環； C 環は置換基を有していてもよい同素または複素環； Z 環は置換されていてもよい含窒素複素環； および  $n$  は 1 ないし 6 の整数を示す。〕で表される化合物(I)もしくはその塩またはそのプロドラッグと NK-2 受容体アンタゴニストの使用。

【請求項 11】 (9R)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g][1, 7]ナフチリジンと抗コリン剤とを組み合わせてなる医薬。

【請求項 12】 抗コリン剤がオキシブチニン、プロピ

\*尿、尿失禁、喘息、慢性閉塞性肺疾患、リューマチ関節炎、变形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安症、躁鬱病または精神分裂病の予防・治療方法。

【請求項 10】 頻尿、尿失禁、喘息、慢性閉塞性肺疾患、リューマチ関節炎、变形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安症、躁鬱病または精神分裂病の予防・治療剤を製造するための式

#### 【化3】

※ベリン、ダリフェナシン、トルテロジン、テミベリン、塩化トロスピウムまたはその塩である請求項 7 または 11 記載の医薬。

【請求項 13】 頻尿、尿失禁、喘息、慢性閉塞性肺疾患、リューマチ関節炎、变形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安症、躁鬱病または精神分裂病の予防・治療剤である請求項 11 記載の医薬。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

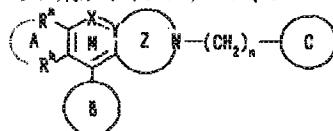
【発明の属する技術分野】本発明は、NK-1受容体アンタゴニストとNK-2受容体アンタゴニストおよび/または抗コリン剤とを組み合わせてなる医薬に関する。

##### 【0002】

【従来の技術】特開平9-263585号公報には、式

##### 【0003】

#### 【化4】



(1)

〔式中、M環は、部分構造  $-X = Y <$  として  $-N=C<$ ,  $-CO-N<$  または  $-CS-N<$  を有する複素環；

$R^a$  および  $R^b$  は共に結合して A 環を形成するか、あるいは同一または相異なって水素原子または M 環における置換基； A 環および B 環は、それぞれ置換基★50

★を有していてもよい同素または複素環で、その少なくとも一方が置換基を有していてもよい複素環； C 環は置換基を有していてもよい同素または複素環； Z 環は置換さ

れていてもよい含窒素複素環；およびnは1ないし6の整数を示す。)で表される化合物(I)もしくはその塩が、タキキニン受容体拮抗作用、サブスタンスP受容体拮抗作用、ニューロキニンA受容体拮抗作用を有することが記載されている。

## 【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、頻尿、尿失禁、喘息、慢性閉塞性肺疾患、リューマチ関節炎、変形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安症、躁鬱病、精神分裂病などの疾患に対して優れた治療効果を発揮できること、および(2)抗コリン剤またはNK-2受容体アンタゴニストを単独投与する場合に比べて、それらの投与量を軽減できることを見出した。本発明者らは、これらの知見に基づいてさらに研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

10

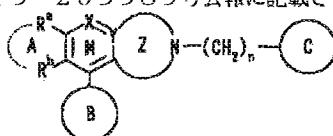
## 【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記事情に鑑み銳意研究を重ねた結果、NK-1受容体アンタゴニスト、特に、特開平9-263585号公報に記載さ\*

【0007】すなわち、本発明は、〔1〕式

【0008】

【化5】



〔式中、M環は、部分構造  $-X = Y <$  として  $-N=C <$ ,  $-CO-N <$  また  $-CS-N <$  を有する複素環；

【0009】R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は共に結合してA環を形成するか、あるいは同一または相異なって水素原子またはM環における置換基；A環およびB環は、それぞれ置換基を有していてもよい同素または複素環で、その少なくとも一方が置換基を有していてもよい複素環；C環は置換基を有していてもよい同素または複素環；Z環は置換されていてもよい含窒素複素環；およびnは1ないし6の整数を示す。)で表される化合物(I)もしくはその塩またはそのプロドラッグとNK-2受容体アンタゴニストとを組み合わせてなる医薬、〔2〕化合物(I)が①(9S)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 12-ジオキソ-5-フェニル〔1, 4〕ジアゼピノ[2, 1-g]〔1, 7〕ナフチリジン、②(9S)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 12-ジオキソ〔1, 4〕ジアゼピノ[2, 1-g]〔1, 7〕ナフチリジン、③(9R)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-5-フェニル-13H-〔1, 4〕ジアゾシノ[2, 1-g]〔1, 7〕ナフチリジン、④(9R)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-〔1, 4〕ジアゼピノ[2, 1-g]〔1, 7〕ナフチリジンである上記〔1〕記載の医薬、〔3〕化合物(I)が(9R)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-〔1, 4〕ジアゾシノ[2, 1-g]〔1, 7〕ナフチリジンである上記〔1〕記載の医薬、〔4〕NK-2受容体アンタゴニストがビペリジン誘導体、ペルヒドロイソインドール誘導体、キノリン誘導体、ピロロビリミジン誘導体またはアゾイドペプチド誘導体である上記〔1〕記載の医薬、〔5〕GR94800、GR159897、MEN10627、MEN11420(nepadutant)、SR144190、SR48968(saredutant)、GR149861、YM35375、YM38336、ZD7944、L-743986、MDL105212A、ZD6021、MDL105172A、SCH205528、SCH62373、R-113281、RPR-106145、SB-414240、ZM-253270、SCH217048、L-659877、PD-147714(CAM-2291)、MEN10376、S1647

\*れた上記の化合物(I)もしくはその塩またはそのプロドラッグと、NK-2受容体アンタゴニストおよび/または抗コリン剤とを組み合わせて使用することにより、

(1) 頻尿、尿失禁、喘息、慢性閉塞性肺疾患、リューマチ関節炎、変形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安症、躁鬱病、精神分裂病などの疾患に対して優れた治療効果を発揮できること、および(2)抗コリン剤またはNK-2受容体アンタゴニストを単独投与する場合に比べて、それらの投与量を軽減できることを見出した。本発明者らは、これらの知見に基づいてさらに研究を重ねた結果、本発明を完成するに至った。

【0007】すなわち、本発明は、〔1〕式

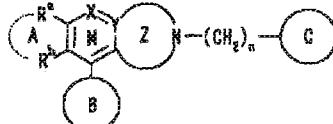
【0008】

【化5】

※(3, 5-ジメトキシベンジル)-5-(4-フルオロフェニル)-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-13H-〔1, 4〕ジアゾシノ[2, 1-g]〔1, 7〕ナフチリジンまたは④(9R)-7-[3, 5-ジメトキシベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-〔1, 4〕ジアゾシノ[2, 1-g]〔1, 7〕ナフチリジンである上記〔1〕記載の医薬、〔3〕化合物(I)が(9R)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-〔1, 4〕ジアゾシノ[2, 1-g]〔1, 7〕ナフチリジンである上記〔1〕記載の医薬、〔4〕NK-2受容体アンタゴニストがビペリジン誘導体、ペルヒドロイソインドール誘導体、キノリン誘導体、ピロロビリミジン誘導体またはアゾイドペプチド誘導体である上記〔1〕記載の医薬、〔5〕GR94800、GR159897、MEN10627、MEN11420(nepadutant)、SR144190、SR48968(saredutant)、GR149861、YM35375、YM38336、ZD7944、L-743986、MDL105212A、ZD6021、MDL105172A、SCH205528、SCH62373、R-113281、RPR-106145、SB-414240、ZM-253270、SCH217048、L-659877、PD-147714(CAM-2291)、MEN10376、S1647

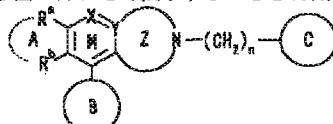
※50

4、GR100679、DNK333、GR9480  
0、UK-224671、MEN10376またはその塩である上記〔1〕記載の医薬、〔6〕頻尿、尿失禁、喘息、慢性閉塞性肺疾患、リューマチ関節炎、変形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安症、躁鬱病または精神分裂病の予防・治療剤である上記〔1〕記載の医薬、〔7〕NK-1受容体アンタゴニスト\*



〔式中、M環は、部分構造  $-X = Y <$  として  $-N=C<$ ,  $-CO-N<$  また  $-CS-N<$  を有する複素環；

〔0011〕R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は共に結合してA環を形成するか、あるいは同一または相異なって水素原子またはM環における置換基；A環およびB環は、それぞれ置換基を有していてもよい同素または複素環で、その少なくとも一方が置換基を有していてもよい複素環；C環は置換基を有していてもよい同素または複素環；Z環は置換されていてもよい含窒素複素環；およびnは1ないし6の整数を示す。〕で表される化合物(I)もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量とNK-2受容体アンタゴニストの有効量とを組み合わせて投与することを特徴※



〔式中、M環は、部分構造  $-X = Y <$  として  $-N=C<$ ,  $-CO-N<$  また  $-CS-N<$  を有する複素環；

〔0013〕R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は共に結合してA環を形成するか、あるいは同一または相異なって水素原子またはM環における置換基；A環およびB環は、それぞれ置換基を有していてもよい同素または複素環で、その少なくとも一方が置換基を有していてもよい複素環；C環は置換基を有していてもよい同素または複素環；Z環は置換されていてもよい含窒素複素環；およびnは1ないし6の整数を示す。〕で表される化合物(I)もしくはその塩またはそのプロドラッグとNK-2受容体アンタゴニストの使用、〔11〕(9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g]〔1,7〕ナフチリジンと抗コリン剤とを組み合わせてなる医薬、〔12〕抗コリン剤がオキシブチニン、プロピベリン、グリフェナシン、トルテロジン、テミベリン、塩化トロスピウムまたはその塩である上記〔7〕または〔11〕記載の医薬、〔13〕頻尿、尿失禁、喘息、慢性閉塞性肺疾患、リューマチ

\*トとNK-2受容体アンタゴニストと抗コリン剤とを組み合わせてなる医薬、〔8〕NK-1受容体アンタゴニストとNK-2受容体アンタゴニストとを組み合わせてなる頻尿、尿失禁予防・治療剤、〔9〕哺乳動物に対して、式

【0010】

【化6】

※とする頻尿、尿失禁、喘息、慢性閉塞性肺疾患、リューマチ関節炎、変形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安症、躁鬱病または精神分裂病の予防・治療方法、〔10〕頻尿、尿失禁、喘息、慢性閉塞性肺疾患、リューマチ関節炎、変形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安症、躁鬱病または精神分裂病の予防・治療剤を製造するための式

【0012】

【化7】

20 20

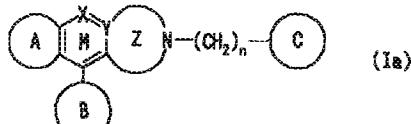
〔式中の各記号は前記と同意義を示す〕

★チオ関節炎、変形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安症、躁鬱病または精神分裂病の予防・治療剤である上記〔11〕記載の医薬、を提供する。

【0014】また、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>が共に結合してA環を形成した式

【0015】

【化8】



〔式中の各記号は前記と同意義を示す〕

【0016】で表される化合物(Ia)も化合物(I)に包含されるものであり、化合物(Ia)およびその塩ならびにこれらのプロドラッグも本発明の併用薬に使用される。

【0017】本明細書中以下、化合物(I)およびその塩ならびにこれらのプロドラッグを総称して化合物

(T)とも言う。

【0018】

【発明の実施の形態】本発明で用いられるNK-1受容体アンタゴニストとしては、特に限定されないが、化合物(T)に加え、CP-122721、GR-205171、HSP-117などのビペリジン誘導体、L-760375、L-758298、MK-869(L-754030)などのモルホリン誘導体、NKP-608-C(CGP-60829)、SR-14033など

のビペリジンアミド誘導体、R-673、OT-710-10、FK-355、R-116301などのアミド誘導体、RPR-100893などのペルヒドロイソインド\*

「—X—Y—」として—N=C<、—CO—N<または—CS—N<

【0022】を有する複素環である。好ましいM環は部分構造

「—X—Y—」として—CO—N<または—N=C<

\*【0023】

\*【化10】

【0024】を有する。

【0025】「R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>」について

前記式(I)中、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は共に結合してA環を形成するか、あるいは同一または相異なって水素原子またはM環における置換基を示す。

【0026】M環における置換基R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>としては、例えば、ハログン原子、置換基を有していてもよいアルキル基、ハログン化されていてもよいアルコキシ基、ハログン化されていてもよいアルキルチオ基、シクロアルキル基、アリール基、アシルアミノ基、アシルオキシ基、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、モノーまたはジーアルキルアミノ基、環状アミノ基(例えば、塩素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を含んでいてもよい環状アミノ基)、アルキルカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、アルキルカルボニル基、カルバモイル基、モノーまたはジーアルキルカルバモイル基、アルキルスルホニル基、オキソ基などが挙げられる。

【0027】前記「ハログン原子」には、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子が含まれる。好ましいハログン原子には、例えば、フッ素、塩素、臭素原子が含まれる。

【0028】「置換基を有していてもよいアルキル基」としては、例えば、ヒドロキシル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基(メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなどのC<sub>1-4</sub>アルコキシ基など)、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基(メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオなどのC<sub>1-4</sub>アルキルチオ基など)、アミノ基、C<sub>1-7</sub>アシルアミノ基(ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニル★50

\*ール誘導体、CI-1021(PD-154075)などのアソイドペプチド誘導体、その他、LY-303870、SDZ-NKT-343、BIMT-17、GW-597599、L-759274、DA-5018またはそれらの塩などが挙げられる。その中でも特に化合物(T)が好ましい。

【0019】以下に本明細書中に記載する化学式で用いる記号について説明する。

【0020】「M環、XおよびY」について  
前記式(I)中、M環は、部分構造

【0021】

【化9】

★アミノ、ブチリルアミノ、ベンザイルアミノ基など)、  
20 N-アルキルアミノ基、カルボキシル基、ニトロ基、モノーまたはジーアルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基などのモノーまたはジーアルキルアミノ基など)、置換基を有していてもよい、1または2個の同素環が置換したN-置換アミノ基(例えば、シクロプロピルアミノ、シクロブチルアミノ、シクロヘキシルアミノ基などのモノーまたはジーアルキルアミノ基など)、置換基を有していてもよい複素環基[例えば、塩素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1~3個含んでいてもよい5~9員の環状アミノ基(例えば、ビペリジノ、4-メチルビペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、ビペラジニル、4-メチルビペラジニル、4-エチルビペラジニル、ビロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニルなどの5または6員の非芳香族環状アミノ基;ピリジル、ピラジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリルなどの5または6員の芳香族環状アミノ基など)、チオフェニル、フラニル、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソキサゾール基などの芳香族複素環基、テトラヒドロピリジル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピラジル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリダジニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロチオフェニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロイソキサゾリル、ヘキサヒドロピリミジニル、ヘキサヒドロピリダジニル、テトラヒドロピラニル、ピラゾリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロフラニル、テトラ

11

ヒドロチアゾリル、テトラヒドロイソチアゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、テトラヒドロイソキサゾリル基などの非芳香族複素環基など]、アルキルスルホニルアミノ基(例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ基などC<sub>1-4</sub>アルキルスルホニルアミノ基など)、C<sub>1-6</sub>アルキルーカルボニルオキシ基(例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ、プロピルカルボニルオキシ、ブチルカルボニルオキシ基などのC<sub>1-4</sub>アルキルーカルボニルオキシ基など)およびハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素原子など)などから選ばれた1～5個の置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基など)などが挙げられる。

【0029】好ましい「置換基を有していてもよいアルキル基」には、1～4個程度のハロゲン原子が置換していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基[特にハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基(例えば、メチル、クロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、1-(トリフルオロメチル)エチル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基などのC<sub>1-4</sub>アルキル基および1～5個(特に1～3個)程度のハロゲン原子が置換したC<sub>1-4</sub>アルキル基など)]、C<sub>1-6</sub>アルコキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル基(例えば、メトキシメチル、エトキシメチル、イソプロポキシメチル、ブトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチルなどのC<sub>1-4</sub>アルコキシ-C<sub>1-4</sub>アルキル基)、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ-C<sub>1-6</sub>アルキル基(例えば、メチルチオメチル、エチルチオメチル、ブチルチオメチル、メチルチオエチル、エチルチオエチル基などのC<sub>1-4</sub>アルキルチオ-C<sub>1-4</sub>アルキル基)、アミノ-C<sub>1-6</sub>アルキル基(例えば、アミノメチル、2-アミノエチル、2-アミノプロピル、3-アミノブチル、2-アミノブチル基などのアミノ-C<sub>1-4</sub>アルキル基)、C<sub>1-7</sub>アシルアミノ-C<sub>1-6</sub>アルキル基(ホルミルアミノメチル、アセチルアミノメチル、プロピオニルアミノメチル、ホルミルアミノエチル、アセチルアミノエチル、プロピオニルアミノエチル、ブチリルアミノエチル、ベンゾイルアミノメチル基などのC<sub>1-7</sub>アシルアミノ-C<sub>1-4</sub>アルキル基)、モノまたはジ-C<sub>1-6</sub>アルキルアミノ-C<sub>1-6</sub>アルキル基(例えば、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、ブチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、2-(N-メチルアミノ)エチル、2-(N-エチルアミノ)エチル、2-(N-メチルアミノ)プロピル、3-

10

20

30

40

50

12

- (N-メチルアミノ)ブチル、4-(N-メチルアミノ)ブチル、2-(N-ジメチルアミノ)エチル、2-(N-ジエチルアミノ)エチル基などのモノまたはジ-C<sub>1-4</sub>アルキルアミノ-C<sub>1-4</sub>アルキル基)、C<sub>3-10</sub>シクロアルキルアミノ-C<sub>1-6</sub>アルキル基(例えば、シクロプロピルアミノメチル、シクロブチルアミノメチル、シクロヘキシルアミノメチル、シクロプロピルアミノエチル、シクロブチルアミノエチル、シクロヘキシルアミノエチル基、フェニルアミノメチル基などのC<sub>3-10</sub>シクロアルキルアミノ-C<sub>1-4</sub>アルキル基)、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1～3個含んでいてもよいまたは6員の環状アミノ-C<sub>1-6</sub>アルキル基(例えば、ビペリジノメチル、4-メチルビペリジノメチル、モルホリノメチル、チオモルホリノメチル、ビペラジニルメチル、4-メチルビペラジニルメチル、ビペリジノエチル、モルホリノエチル、ビペラジニルエチルなどの非芳香族環状アミノ-C<sub>1-4</sub>アルキル基；ビリジルメチル、ビリミジニルメチル、イミダゾリルメチル、ビリジルエチルなどの5または6員の芳香族環状アミノ-C<sub>1-4</sub>アルキル基など)、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ-C<sub>1-6</sub>アルキル基(例えば、メチルスルホニルアミノメチル、エチルスルホニルアミノメチル、メチルスルホニルアミノエチル、エチルスルホニルアミノエチル基などのC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ-C<sub>1-6</sub>アルキル基)、C<sub>1-6</sub>アルキルーカルボニルオキシ-C<sub>1-6</sub>アルキル基(例えば、メチルカルボニルオキシメチル、エチルカルボニルオキシメチル、ブチルカルボニルオキシメチル、エチルカルボニルオキシエチル基などのC<sub>1-4</sub>アルキルーカルボニルオキシ-C<sub>1-4</sub>アルキル基)などが含まれる。

【0030】「ハロゲン化されていてもよいアルコキシ基」としては、例えば、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基または1～5個程度のハロゲン原子が置換したC<sub>1-6</sub>アルコキシ基などが挙げられる。このようなアルコキシ基またはハロゲン化アルコキシ基には、例えば、メトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペントキシ、ヘキシルオキシ基などが含まれる。好ましい「ハロゲン化されていてもよいアルコキシ基」には、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基、または1～3個程度のハロゲン原子が置換したC<sub>1-4</sub>アルコキシ基、例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ基などが含まれる。

【0031】「ハロゲン化されていてもよいアルキルチ

13

オ基」には、例えば、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、および1～5個程度のハロゲン原子を有するC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基などが含まれ、このようなアルキルチオ基やハロゲン化アルキルチオ基としては、例えば、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソブロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ベンチルチオ、ヘキシルチオ基などが挙げられる。好ましい「ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基」には、C<sub>1-4</sub>アルキルチオ基、または1～3個程度のハロゲン原子が置換したC<sub>1-4</sub>アルキルチオ基、例えば、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソブロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオなどが含まれる。

【0032】さらに、「シクロアルキル基」には、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチル基など）などが含まれ、「アリール基」には、C<sub>6-10</sub>アリール基（例えば、フェニル基など）、「アシリルアミノ基」には、例えば、C<sub>1-7</sub>アシリルアミノ基（例えば、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、ベンゾイルアミノ基など）などが含まれる。「アシリオキシ基」には、例えば、C<sub>1-3</sub>アシリオキシ基（例えば、ホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシ基など）などが含まれる。「モノーまたはジーアルキルアミノ基」としては、例えば、モノーまたはジーカーC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基など）などが挙げられる。また、「環状アミノ基」には、例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1～3個含んでいてもよい5～9員の環状アミノ基（例えば、ピロリジノ、ビペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ基など）などが含まれる。「アルキルカルボニルアミノ基」には、例えば、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ基など）、「アルキルスルホニルアミノ基」には、例えば、C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニルアミノ基（例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ基など）、「アルコキシカルボニル基」には、例えば、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル基など）、「アルキルカルボニル基」には、例えば、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基（例えば、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル基など）、「モノーまたはジーアルキルカルバモイル基」には、例えば、モノーまたはジーカーC<sub>1-4</sub>アルキルカルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモ

14

イル、ジエチルカルバモイル基など）、「アルキルスルホニル基」には、例えば、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基（例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル基など）などが含まれる。

#### 【0033】「A環およびB環」について

前記式(1)中、A環およびB環は、それぞれ、置換基を有していてもよい同素または複素環であり、その少なくとも一方は置換基を有していてもよい複素環である。

#### 【0034】前記「同素または複素環」には、例えば、

(i)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1種または2種のヘテロ原子を、好ましくは1個ないし3個含む芳香族複素環または非芳香族複素環、または(ii)炭素原子からなる環状炭化水素（同素環）などが含まれる。

【0035】「芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個ないし3個含むらまたは6員の芳香族複素環（例えば、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソキサゾール環など）などが挙げられる。好ましい芳香族複素環には、例えば、ピリジン、ピラジンおよびチオフェン環などの他、例えば、ピロール、チアゾール環なども含まれる。特に(i)炭素原子以外に窒素原子を1個または2個含む6員の含窒素複素環（例えば、ピリジン、ピラジン環など）または(ii)炭素原子以外に硫黄原子を1個含むら員の芳香族複素環（例えば、チオフェン環など）などが好ましい。

【0036】前記「非芳香族複素環」には、例えば、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個ないし3個含むらないし9員の非芳香族複素環、好ましくは5または6員の非芳香族複素環などが含まれる。

【0037】例えば、A環に関しては、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピラジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロピラジン、ジヒドロピロール、ジヒドロイミダゾール、ジヒドロピラゾール、ジヒドロチオフェン、ジヒドロフラン、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、ジヒドロオキサゾール、ジヒドロイソキサゾール環などが挙げられ、B環に関しては、上記のものに加えて、さらにピペリジン、ピペラジン、ヘキサヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリダジン、テトラヒドロピラジン、モルホリン、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソキサゾール環などが挙げられる。A環に関しては、例えば、炭素原子以外に、窒素原子を1または2個含む6員

15

の非芳香族複素環（例えば、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン環など）などが好ましく、特にテトラヒドロピリジン環などが汎用される。B環に関しては、例えば、炭素原子以外に窒素原子を1または2個含む6員の非芳香族複素環（例えば、ピペリジン、ピペラジン環など）などが好ましく、特にピペラジン環などが頻用される。

【0038】前記「環状炭化水素（同素環）」には、例えば、3ないし10員（例えば、5ないし9員）の環状炭化水素、好ましくは5または6員の環状炭化水素などが含まれる。例えば、A環に関しては、ベンゼン、C<sub>3-10</sub>シクロアルケン（例えば、シクロブテン、シクロペニン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテンなど）などが含まれ、シクロアルケンとしては、C<sub>5-6</sub>シクロアルケン（例えば、シクロペンテン、シクロヘキセンなど）などが好ましい。B環に関しては、上記のものに加えてさらに、C<sub>3-10</sub>シクロアルカン（例えば、シクロブタン、シクロペニタン、シクロヘキサン、シクロヘアタン、シクロオクタンなど）なども含まれ、シクロアルカンとしてはC<sub>5-6</sub>シクロアルカン（例えば、シクロヘキサン、シクロペンタンなど）などが好ましい。A環に関しては、例えば、ベンゼン、シクロヘキセン環などの6員の同素環が好ましく、特にベンゼン環などが好ましい。B環に関しては、例えばベンゼン、シクロヘキサン環などの6員の同素環が好ましく、特にベンゼン環が好ましい。

【0039】A環およびB環のうち少なくとも一方は、置換基を有していてもよい複素環で構成され、A環およびB環の双方を、置換基を有していてもよい複素環で構成してもよい。A環およびB環のうち一方は、①置換基を有していてもよい芳香環で構成され、他方は、②置換基を有していてもよい複素環（特に芳香族複素環）で構成されるのが好ましい。

【0040】上記①における「芳香環」には、例えば、(i) 前記「芳香族複素環」、すなわち、炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1種または2種のヘテロ原子を、好ましくは1個ないし3個含む、置換基を有していてもよい5または6員の芳香族複素環（例えば、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソキサゾール環など）および(ii) 置換基を有していてもよいベンゼン環が含まれる。

【0041】前記①における「芳香環」が有していてもよい置換基としては、例えば、後述するA環およびB環におけるものと同様の置換基が挙げられ、前記②における「置換基を有していてもよい芳香族複素環」の「芳香族複素環」には、例えば、前記「5または6員の芳香族複素環」と同様の芳香族複素環が挙げられる。また、前

16

記②における「置換基を有していてもよい芳香族複素環」が有していてもよい置換基としては、例えば、後述するA環およびB環におけるのと同様の置換基が挙げられる。上記「5または6員の芳香族複素環」としては、前記「芳香族複素環」の項で述べたのと同様の複素環などが好ましい。

【0042】さらに好ましくは、A環およびB環のうち一方は、置換基を有していてもよい芳香族複素環（例えば、5または6員の芳香族複素環）であり、他方は置換基を有していてもよいベンゼン環である。

【0043】A環、B環で示される「同素または複素環」、「芳香族複素環」、「非芳香族複素環」、「環状炭化水素」、「芳香環」、「ベンゼン環」が有していてもよい置換基としては、例えば、ハログン原子、置換基を有していてもよいアルキル基、ハロゲン化されていてもよいアルコキシ基、ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基、アリール基、アシルアミノ基、アシルオキシ基、ヒドロキシル基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、モノーまたはジーアルキルアミノ基、環状アミノ基（例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を含んでいてもよい環状アミノ基）、アルキルカルボニルアミノ基、アルキルスルホニルアミノ基、アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、アルキルカルボニル基、カルバモイル基、モノーまたはジーアルキルカルバモイル基、アルキルスルホニル基、オキソ基などが挙げられる。

【0044】A環およびB環が有していてもよい「ハロゲン原子」には、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子が含まれる。好ましいハロゲン原子としては、例えば、フッ素、塩素、臭素原子（特にフッ素、塩素原子など）が挙げられる。

【0045】A環およびB環が有していてもよい「置換基を有していてもよいアルキル基」としては、例えば、ヒドロキシル基、アミノ基、カルボキシル基、ニトロ基、モノーまたはジーアルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基など）、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルオキシ基（例えば、アセトキシ、エチルカルボニルオキシ基など）およびハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素原子など）などから選ばれた1～5個の置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基など）などが挙げられる。特に、ハロゲン化されていてもよいアルキル基、例えば、C<sub>1-6</sub>アルキル基、および1～4個程度のハロゲン原子が置換したC<sub>1-6</sub>アルキル基などが好ましい。このようなアルキル基またはハロゲン化アルキル基には、例えば、メチル、クロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2,2,2-トリクロ

17

ロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、1-(トリフルオロメチル)エチル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベンチル、イソベンチル、ネオベンチル、5, 5, 5-トリフルオロベンチル、4-トリフルオロメチルブチル、ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシル、5-トリフルオロメチルベンチル基などが含まれる。

【0046】さらに好ましい「置換基を有していてもよいアルキル基」には、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基、例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-プロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3, 3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、2-トリフルオロメチルエチル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基などのC<sub>1-4</sub>アルキル基や1~3個程度のハロゲン原子が置換したC<sub>1-4</sub>アルキル基などが含まれる。

【0047】A環およびB環が有していてもよい「ハロゲン化されていてもよいアルコキシ基」としては、例えば、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基または1~5個程度の前述のようなハロゲン原子が置換したC<sub>1-6</sub>アルコキシ基などが挙げられる。このようなアルコキシ基またはハロゲン化アルコキシ基には、例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペントキシ、ヘキシルオキシ基などが含まれる。好ましい「ハロゲン化されていてもよいアルコキシ基」には、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基、または1~3個程度のハロゲン原子が置換したC<sub>1-4</sub>アルコキシ基、例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ基などが含まれる。

【0048】A環およびB環が有していてもよい「ハロゲン化されていてもよいアルキルチオ基」には、例えば、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、および1~5個程度の前述のようなハロゲン原子を有するC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基などが含まれ、このようなアルキルチオ基やハロゲン化アルキルチオ基としては、例えば、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ベンチルチオ、ヘキシルチオ基などが挙げられる。好ましい「ハロゲン化さ

18

れていてもよいアルキルチオ基」には、C<sub>1-4</sub>アルキルチオ基、または1~3個程度のハロゲン原子が置換したC<sub>1-4</sub>アルキルチオ基、例えば、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ基などが含まれる。

【0049】さらに、置換基としてのアリール基には、C<sub>6-10</sub>アリール基（例えば、フェニル基など）、アシルアミノ基には、例えば、C<sub>1-3</sub>アシルアミノ基（例え

ば、ホルミルアミノ、アセチルアミノ、アロビオニルアミノ、ブチリルアミノ、ベンゾイルアミノ基など）などが含まれる。アシルオキシ基には、例えば、C<sub>1-3</sub>アシルオキシ基（例えば、ホルミルオキシ、アセトキシ、アロビオニルオキシ基など）などが含まれる。モノーまたはジーアルキルアミノ基としては、例えば、モノーまたはジーアルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基など）などが挙げられる。また、環状アミノ基には、例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1~3個含んでいてもよい5~9員の環状アミノ基（例えば、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ基など）などが含まれる。アルキルカルボニルアミノ基には、例えば、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、アロビオニルアミノ、ブチリルアミノ基など）、アルキルスルホニルアミノ基には、例えば、C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニルアミノ基（例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ基など）、アルコキカルボニル基には、例え

ば、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル基（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル基など）、アルキルカルボニル基には、例えば、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基（例えば、ホルミル、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル基など）、モノーまたはジーアルキルカルバモイル基には、例えば、モノーまたはジーアルキルカルバモイル基（例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル基など）、アルキルスルホニル基には、例えば、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基（例え

ば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロビ尔斯ルホニル基など）などが含まれる。

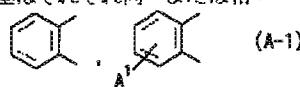
【0050】以下、本明細書中で用語「ハロゲン化されていてもよい」を用いる場合、ハロゲン原子の個数は1~5個、好ましくは1~3個程度であることを意味する。

【0051】A環、B環が有していてもよい好ましい置換基としては、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキルチオ基、C<sub>1-3</sub>アシルオキシ基、ヒドロキシル

基、アミノ基、モノーまたはジーC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基、カルボキシル基、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル基およびオキソ基などが挙げられる。

【0052】A環、B環が有していてもよいより好ましい置換基には、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ、ヒドロキシル基、アミノ基、モノーまたはジーC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基、C<sub>1-3</sub>アシルオキシ基、オキソ基などが含まれる。特に、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基およびハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基などが好ましい。

【0053】A環およびB環の置換基は、環のうち置換可能ないずれの位置に置換していてもよく、置換基が2個以上である場合には、置換基はそれぞれ同一または相\*

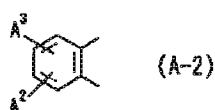


(式中、—は一重または二重結合を示す。以下も同様。)

【0057】〔式中、A<sup>1</sup>は、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素原子など）、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基（例えば、メチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、エチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペントフルオロエチル基など）、またはハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基（例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、ペントフルオロエトキシ基など）を示す〕、または式(A-2)

【0058】

【化12】



【0059】〔式中、A<sup>2</sup>およびA<sup>3</sup>は同一または相異なって、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素原子など）、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基（例えば、メチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、エチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペントフルオロエチル基など）、またはハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基（例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、ペントフルオロエトキシ基など）を示す〕で表わされる同素環などが挙げられる。

【0060】より好ましい同素環には、例えば、式(A-3)

【0061】

\*異なるてもよい、その個数は1～4個程度であってもよい。置換基の個数は1～3個程度であるのが好ましい。

【0054】A環および/またはB環が塩素原子を有する場合、4級アンモニウム塩を形成していてもよい、例えば、ハロゲンイオン（例えば、Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>など）、硫酸イオン、ヒドロキシイオンなどの陰イオンと塩を形成していてもよい。

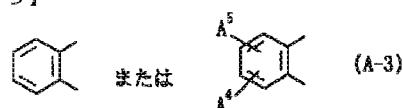
【0055】「A環」について

10 A環における好ましい同素環としては、置換基を有していてもよい炭素原子からなる同素環、例えば、式(A-1)

【0056】

【化11】

※【化13】

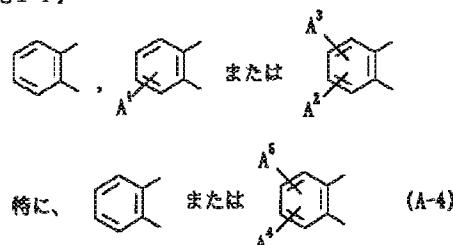


【0062】〔式中、A<sup>4</sup>およびA<sup>5</sup>は、同一または相異なって、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素原子など）、またはハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基（例えば、メチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、エチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペントフルオロエチル、イソプロピル基など）を示す〕で表わされる同素環（特にベンゼン環）などが含まれる。

【0063】また、同素環としては、例えば、下記式(A-4)

【0064】

【化14】



【0065】〔式中の各記号は前記と同意義を示す。〕で表される置換基を有していてもよいベンゼン環も好ましい。

【0066】前記式で表される同素環において、特に好ましくは、下記の置換基を有する同素環が含まれる。

21

(1) A<sup>1</sup>がハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素原子など）、またはハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基（例えば、メチル、トリフルオロメチル、エチル、イソプロピル基など）である同素環、(2) A<sup>2</sup>およびA<sup>3</sup>が、同一または相異なって、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基（例えば、メチル、トリフルオロメチル、エチル、イソプロピル基など）、またはハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基（例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ基など）である同素環、(3) A<sup>4</sup>およびA<sup>5</sup>が、同一または相異なって、C<sub>1-4</sub>アルキル基（例えば、メチル、エチル、イソプロピル基など）である同素環、(4) A<sup>6</sup>が\*

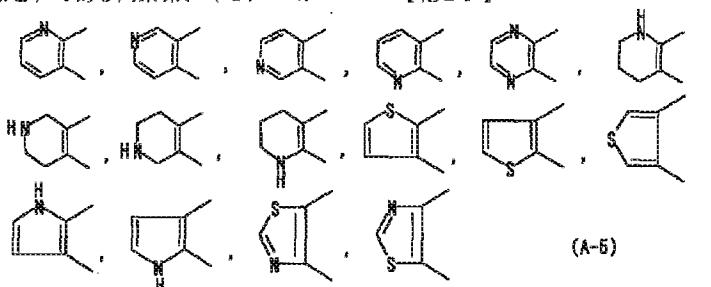
22

\*ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素原子など）、(5) A<sup>2</sup>およびA<sup>3</sup>が、同一または相異なって、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ基など）である同素環。

【0067】A環における好ましい芳香族複素環または非芳香族複素環としては、5または6員の芳香族複素環または非芳香族複素環、例えば、ピリジン、ピラジン、チオフェン、テトラヒドロピリジン、ピロール、チアゾール環などが挙げられる。具体的には、例えば、式(A-5)で表される複素環が好ましい。

【0068】

【化15】



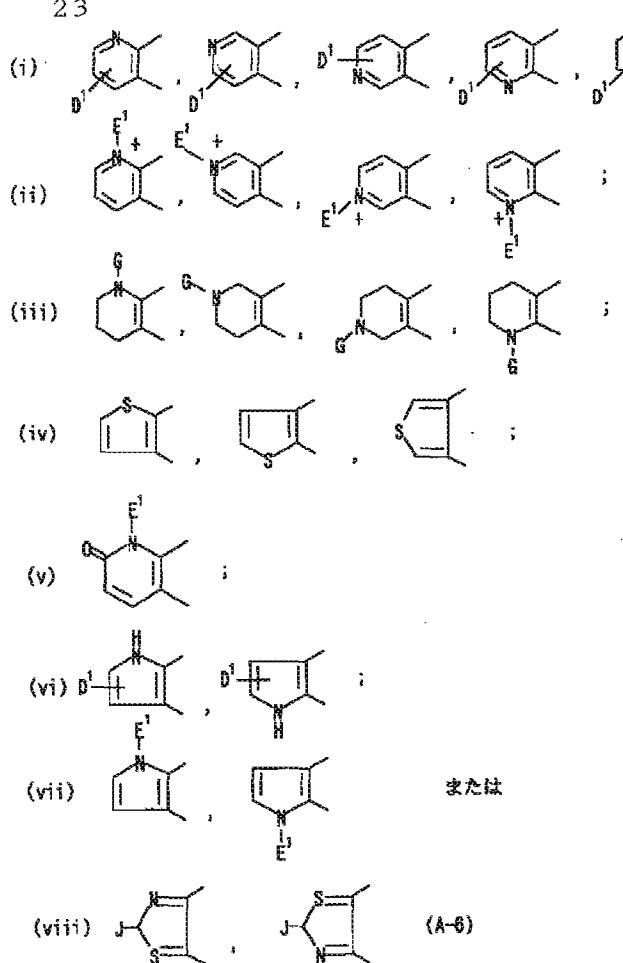
【0069】置換基を有していてもよい芳香または非芳香族複素環の好ましいものとしては、例えば、オキソ基、置換基を有していてもよいアルキル基（A環およびB環が有していてもよい置換基として定義されたものと同意義）、C<sub>6-10</sub>アリール基（例えば、フェニル基など）およびハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素原子など）から選ばれた置換基を1または2個有している※

※てもよいピリジン、ピラジン、チオフェン、テトラヒドロピリジン、ピロール、チアゾール環などが挙げられ、具体的には、例えば、下記式(A-6)で表される芳香または非芳香族複素環などが好ましい。

【0070】

【化16】

23



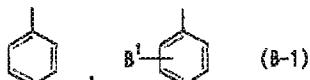
【0071】〔式中、D<sup>1</sup>は水素原子、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素原子など）、E<sup>1</sup>はC<sub>1-4</sub>アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル基など）などを示し、(ii)で示される部分構造を有する化合物はハロゲンイオン（例えば、Cl<sup>-</sup>、Br<sup>-</sup>、I<sup>-</sup>など）、硫酸イオンまたはヒドロキシイオンなどとともに4級アンモニウム塩を形成する。Gは水素原子またはC<sub>1-4</sub>アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル基など）を示し、Jは水素原子、C<sub>1-4</sub>アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル基など）またはC<sub>6-10</sub>アリール基（例えば、フェニル基など）を示す。〕

【0072】A環は、または6員の含窒素複素環、例えば、(i)炭素原子以外に窒素原子を1または2個含む6員の芳香族含窒素複素環（例えば、ピリジン、ピラジン環など）、(ii)炭素原子以外に、窒素原子を1または2個含む6員の非芳香族複素環（例えば、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピラジン環など）などであるのが好ましい。特に好ましいA環には、芳香族含窒素複素環、なかでもピリジン環などが含まれる。

30\*【0073】「B環」について  
B環における好ましい同素環としては、置換基を有していてもよい炭素原子からなる同素環、例えば、式(B-1)

【0074】

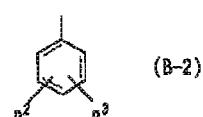
【化17】



【0075】〔式中、B<sup>1</sup>はハロゲン原子、ヒドロキシで置換またはハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基またはカルボキシル基を示す〕、式(B-2)

【0076】

【化18】



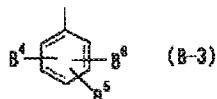
\*50 【0077】〔式中、B<sup>2</sup>およびB<sup>3</sup>は、同一または相異

25

なって、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基またはハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基を示す)、または式(B-3)

【0078】

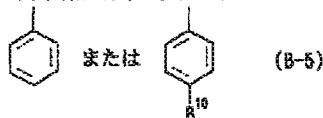
【化19】



(B-3)

【0079】〔式中、B<sup>4</sup>、B<sup>5</sup>およびB<sup>6</sup>は、同一または相異なって、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基を示す〕で表わされる同素環などが挙げられる。

【0080】さらに好ましい同素環には、式(B-4)



\* 【0081】  
【化20】  
10 【0082】〔式中、B<sup>7</sup>、B<sup>8</sup>およびB<sup>9</sup>は、同一または相異なって、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基またはハロゲン化されていてもよ

いC<sub>1-4</sub>アルコキシ基を示す〕で表される基などが含まれる。

【0083】特に好ましい同素環としては、下記式(B-5)

【0084】

【化21】

【0085】〔式中、B<sup>10</sup>は、ハロゲン原子、ヒドロキシで置換またはハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基またはカルボキシリ基を示す〕で表される基が挙げられる。

【0086】前記式中、B<sup>1</sup>～B<sup>10</sup>におけるハロゲン原子には、例えば、フッ素、塩素、臭素原子などが含まれ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基には、例えば、メチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、エチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロポキシ、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ、イソプロポキシ基などが含まれ、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基には、例えば、メトキシ、トリフルオロメ

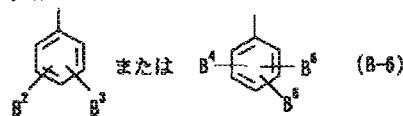
※トキシ、トリクロロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ、1, 1, 2, 2-テトラフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、プロポキシ、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロポキシ、イソプロポキシ基などが含まれる。

【0087】前記式中、B<sup>1</sup>またはB<sup>10</sup>で示されるC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基にはホルミル、アセチルなどが含まれる。

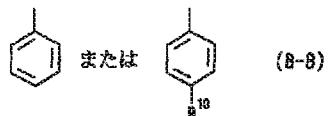
30 【0088】また、B環が置換基を有していてもよいベンゼン環であるのも好ましい。このようなベンゼン環には、好ましくは、例えば、式(B-6)

【0089】

【化22】



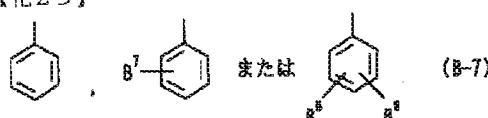
40★



【0090】が挙げられ、さらに好ましくは、式(B-7)

【0091】

【化23】



(B-7)

【0092】特に、式(B-8)

【0093】

【化24】

【0094】〔式中の記号は前記と同意義である〕で表されるベンゼン環などが挙げられる。

【0095】前記式中の置換基の中で、特に好ましい置換基としては、(1) B<sup>1</sup>、B<sup>2</sup>、B<sup>3</sup>、B<sup>4</sup>、B<sup>5</sup>およびB<sup>6</sup>が、同一または相異なって、ハロゲン原子(例え

★50 ば、フッ素、塩素原子など)、ハロゲン化されていても

よいC<sub>1</sub>~4アルキル基（例えば、メチル、トリフルオロメチル、エチル、イソプロピル基など）、（2）B<sup>1</sup>、B<sup>2</sup>、B<sup>3</sup>、B<sup>4</sup>、B<sup>5</sup>およびB<sup>6</sup>が、同一または相異なって、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>~4アルコキシ基（例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ基など）、（3）B<sup>7</sup>、B<sup>8</sup>およびB<sup>9</sup>が、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素原子など）、（4）B<sup>10</sup>がフッ素原子、（5）B<sup>10</sup>がC<sub>1</sub>~4アルキル基（例えば、メチル基など）、（6）B<sup>1</sup>またはB<sup>10</sup>がヒドロキシで置換されていてもよいC<sub>1</sub>~6アルキル基（例えば、ヒドロキシメチルなど）、C<sub>1</sub>~6アルキルカルボニル（例えば、ホルミル、アセチルなど）、カルボキシリル基などが挙げられる。

【0096】より好ましい置換基を有していてもよいベンゼン環としては、下記式（B-9）

【0097】

【化25】



【0098】で表されるフェニル基が挙げられる。

【0099】B環において好ましい芳香族複素環または非芳香族複素環としては、例えば、ピリジン、チオフェン、ビペリジン環などのうちまたは6員の芳香族複素環または非芳香族複素環が挙げられ、これらの環は、前記A環の項で例示したものと同様的好ましい置換基を有していてもよい。

【0100】B環が芳香族複素環または非芳香族複素環である場合、特に好ましい芳香族複素環または非芳香族複素環には、例えば、式（B-10）

【0101】

【化26】



【0102】で表される複素環などが含まれる。

【0103】A環およびB環の双方またはいずれか一方が複素環である場合、この複素環としては、無置換の複素環も好ましい。

【0104】A環とB環の組み合わせ

A環とB環の好ましい組み合わせ（1）は、次の通りである。

【0105】（1）A環およびB環のうちいずれか一方：C<sub>1</sub>~4アルキル基（例えば、メチル、エチル、イソプロピル基など）で置換されていてもよい炭素原子以外に窒素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個または2個含むらまたは6員の複素環（例えば、ピリ

10

ジン、ピラジン、チオフェン、テトラヒドロピリジン、ビペリジン、ビペラジン環など）、A環およびB環の他方：ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素原子など）、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>~4アルキル基（例えば、メチル、トリフルオロメチル、エチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、ブロビル、イソプロピル基など）およびハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>~4アルコキシ基（例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ、ブロボキシ、イソプロボキシ基など）から選ばれた1~3個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環。

【0106】A環とB環のさらに好ましい組み合わせ（2）は、次の通りである。

20

【0107】（2）A環およびB環のうちいずれか一方：炭素原子以外に窒素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個または2個含むらまたは6員の芳香族複素環（例えば、ピリジン、ピラジン、チオフェン環など）、A環およびB環の他方：ハロゲン原子（例え

20

ば、フッ素、塩素、臭素原子など）、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>~4アルキル基（例えば、メチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、エチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、ブロビル、イソプロピル基など）およびハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>~4アルコキシ基（例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ、ブロボキシ、イソプロボキシ基など）から選ばれた1~3個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環。

30

【0108】特に、A環が置換基を有していてもよい前記芳香族複素環（例えば、5または6員の芳香族複素環、特にピリジン環など）、B環が置換基を有していてもよい前記ベンゼン環であるのが好ましい。

【0109】「C環」について

40

前記式中、C環は置換基を有していてもよい同素環または置換基を有していてもよい複素環を示す。前記同素環または複素環は、同一または相異なる置換基を1~5個程度、好ましくは1~3個程度有していてもよい。また、それらの置換基は同素環または複素環のいずれの位置に置換していくてもよい。

【0110】同素環には、「A環およびB環」の項で述べたのと同様の「環状炭化水素（同素環）」、例えば、ベンゼン、C<sub>3</sub>~10シクロアルケン（例えば、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテンなど）、C<sub>3</sub>~10シクロアルカン（例え

50

ば、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサ

ン、シクロヘプタン、シクロオクタンなど)などの3ないし10員の環状炭化水素、好ましくは6員の環状炭化水素などが含まれる。好ましい同素環には、ベンゼン、シクロヘキセン、シクロヘキサン環などの6員の同素環が含まれ、特にベンゼン環が好ましい。

【0111】前記ベンゼン環などの同素環の置換基としては、例えば、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子)、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-10</sub>アルキル基(例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、プロピル、イソプロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、パーフルオロブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチル、デシル基など)、アミノ基で置換されたC<sub>1-4</sub>アルキル基(例えば、アミノメチル、2-アミノエチル基など)、モノーまたはジーC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基で置換されたC<sub>1-4</sub>アルキル基(例えば、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、2-メチルアミノエチル、2-ジメチルアミノエチル基など)、カルボキシル基で置換されたC<sub>1-4</sub>アルキル基(例えば、カルボキシメチル、カルボキシエチル基など)、C<sub>1-4</sub>アルコキシーカルボニル基で置換されたC<sub>1-4</sub>アルキル基(例えば、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルエチル基など)、ヒドロキシル基で置換されたC<sub>1-4</sub>アルキル基(例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル基など)、C<sub>1-4</sub>アルコキシーカルボニル基で置換されたC<sub>1-4</sub>アルキル基(例えば、メトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル基など)、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロベンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル基など)、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシル基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-10</sub>アルコキシ基(例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシ、パーフルオロブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ノニルオキシ、オクチルオキシ、デシルオキシ基など)、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ基など)、アミノ基、モノーまたはジーC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基など)、環状アミノ基(例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1~3個含んでいてもよい5~9員の環状アミノ基など、具体的には、例えば、ピロリジノ、ビペリジノ、モルホリノ基など)

ど)、C<sub>1-4</sub>アルキルカルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノなど)、アミノカルボニルオキシ基、モノーまたはジーC<sub>1-4</sub>アルキルアミノカルボニルオキシ基(例えば、メチルアミノカルボニルオキシ、エチルアミノカルボニルオキシ、ジメチルアミノカルボニルオキシ、ジエチルアミノカルボニルオキシなど)、C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニルアミノ基(例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノなど)、C<sub>1-4</sub>アルコキシーカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル基など)、アラルキルオキシカルボニル基(例えば、フェニル-C<sub>1-4</sub>アルキルオキシーカルボニル(例えば、ベンジルオキシカルボニル基など)などのC<sub>7-19</sub>アラルキルオキシカルボニル基)、カルボキシル基、C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ブチルカルボニル基など)、C<sub>3-6</sub>シクロアルキルカルボニル基(例えば、シクロヘキシカルボニル基など)、カルバモイル基、モノーまたはジーC<sub>1-4</sub>アルキルカルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、ジブチルカルバモイル基など)、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル基など)などが挙げられる。

【0112】さらに、C環としての同素環は、例えば、1個の5または6員の芳香族单環式複素環基(例えば、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ビリジル、ビリダジニル、ビリミジニル、ピラジニル、トリアジニル基など)などで置換されている場合があり、これらの芳香族单環式複素環基は、1~3個程度のハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基(例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、イソブロピル基など)などで置換されていてもよい。

【0113】C環としての同素環(ベンゼン環など)に置換する好ましい置換基としては、例えば、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素原子など)、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基(例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、ブロピル、イソブロピル、3, 3, 3-トリフルオ

ロプロビル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、パーフルオロブチル基など)、ニトロ基、ヒドロキシリ基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基(例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、3, 3, 3-トリフルオロプロポキシ、ブトキシ基など)、アミノ基、モノーまたはジーC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基で置換されたC<sub>1-4</sub>アルキル基(例えば、メチルアミノメチル、ジメチルアミノメチル、2-メチルアミノエチル、2-ジメチルアミノエチル基など)、モノーまたはジーC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基など)、C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル基など)、カルボキシリ基およびカルバモイル基などが挙げられる。

【0114】なかでも、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素原子など)、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基(例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、プロビル、イソプロビル、tert-ブチル基など)、およびハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基(例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、プロポキシ基など)、ジーC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基(例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基など)、C<sub>1-3</sub>アシルオキシ基(例えば、アセトキシ基など)およびヒドロキシリ基などが好ましい。これらの置換基の数は、例えば、1~3個程度であるのが好ましい。

【0115】特に、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素原子など)、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基(例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、プロビル、イソプロビル、tert-ブチル基など)、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基(例えば、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、プロポキシ基など)などが好ましい。

【0116】「置換基を有していてもよい複素環」の「複素環」には、例えば、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子、硫黄原子などの1種または2種のヘテロ原子を、1~4個含む5~10員の複素環などが含まれる。複素環としては、具体的には、例えば、(1)フリル、

10

20

30

40

50

チエニル、ビロリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニルなどのらまたは6員の芳香族単環式複素環；(2)ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、ブリニル、アテリジニル、カルバゾリル、α-カルボリニル、β-カルボリニル、γ-カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ[1, 2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1, 5-a]ピリジル、イミダゾ[1, 2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-b]ピリダジニルなどの9または10員の芳香族縮合複素環；および(3)オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピラジニルなどの5~10員の非芳香族複素環などが挙げられる。

【0117】前記複素環(1)~(3)のうち、例えば、炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1ないし3個含むらまたは6員の複素環が広く利用される。このような複素環には、例えば、フリル、チエニル、ビロリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、キノリル、イソキノリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チオフェニルなどが含まれる。

【0118】複素環が有していてもよい置換基としては、前記「置換基を有していてもよい同素環」の項で述べたのと同様の置換基が挙げられる。

【0119】より好ましいC環には、置換基を有していてもよいベンゼン環(特に、置換基により置換されたベンゼン環)、例えば、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基、ジーC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基、C<sub>1-3</sub>アシルオキシ基およびヒドロキシリ基から選ばれた1~3個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環

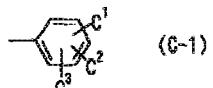
33

(特に前記置換基で置換されたベンゼン環)が含まれる。具体的には、好ましいC環には、例えば、下記式

〔C-1〕

【0120】

【化27】



【0121】〔式中、C<sup>1</sup>、C<sup>2</sup>およびC<sup>3</sup>は、同一または相異なって、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基、モノーまたはジーC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基、C<sub>1-3</sub>アシリルオキシ基またはヒドロキシル基を示す〕、または下記式(C-2)

【0122】

【化28】



【0123】〔式中、C<sup>4</sup>およびC<sup>5</sup>は、同一または相異なって、水素原子、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基またはハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基を示す〕で表わされる置換されていてもよいベンゼン環が含まれる。

【0124】ここで、C<sup>1</sup>、C<sup>2</sup>、C<sup>3</sup>、C<sup>4</sup>またはC<sup>5</sup>で示されるハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基およびモノーまたはジーC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基は、前記したハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基およびモノーまたはジーC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基と同様のものが用いられる。

【0125】より好ましいC環には、例えば、前記式(C-1)および(C-2)において、C<sup>1</sup>～C<sup>5</sup>が下記の置換基であるベンゼン環が含まれる。

(1) C<sup>1</sup>、C<sup>2</sup>およびC<sup>3</sup>が、同一または相異なって、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基またはハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基、(2) C<sup>1</sup>、C<sup>2</sup>およびC<sup>3</sup>が、同一または相異なって、ハロゲン原子またはハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基、(3) C<sup>1</sup>、C<sup>2</sup>およびC<sup>3</sup>が、同一または相異なって、ハロゲン原子、(4) C<sup>1</sup>、C<sup>2</sup>およびC<sup>3</sup>が、同一または相異なって、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基、(5) C<sup>1</sup>、C<sup>2</sup>およびC<sup>3</sup>が、同一または相異なって、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基、(6) C<sup>4</sup>およびC<sup>5</sup>が、同一または相異なって、ハロゲン原子、(7) C<sup>4</sup>およびC<sup>5</sup>が、同一または相異なって、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基、または(8) C<sup>4</sup>およびC<sup>5</sup>が、同

34

一または相異なって、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基。

【0126】前記態様(1)～(8)において、「ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基」、「ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基」および「ハロゲン原子」としては、前記と同様の基または原子が例示できる。

【0127】さらに好ましいC環としては、例えば、前記式(C-2)において、C<sup>4</sup>およびC<sup>5</sup>が下記の置換基で

10 あるベンゼン環が挙げられる。

(a) C<sup>4</sup>およびC<sup>5</sup>のうち一方が水素原子、他方がメトキシ基、(b) C<sup>4</sup>およびC<sup>5</sup>が塩素原子、(c) C<sup>4</sup>およびC<sup>5</sup>のうち一方がメトキシ基、他方がイソプロピル基、(d) C<sup>4</sup>およびC<sup>5</sup>のうち一方がメトキシ基、他方が1-メトキシ-1-メチルエチル基、または(e) C<sup>4</sup>およびC<sup>5</sup>がトリフルオロメチル基。

【0128】「Z環」について

前記式中、Z環は置換されていてもよい含窒素複素環を示す。Z環の置換基としては、種々の置換基、例えば、

20 アルキル基(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基などの炭素数1～6の直鎖状または分枝状アルキル基、好ましくは炭素数1～4の直鎖状または分枝状アルキル基)、アルケニル基(例えば、エテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、sec-ブテニル基などの炭素数2～6のアルケニル基、好ましくは炭素数2～4のアルケニル基)、アルキニル基(例えば、エチニル、プロピニル、イソプロピニル、ブチニル、イソブチニル、sec-ブチニル基などの炭素数2～6のアルキニル基、好ましくは炭素数2～4のアルキニル基)、シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル基などのC<sub>3-6</sub>シクロアルキル基、好ましくはC<sub>3-6</sub>シクロアルキル基)、シクロアルキル-アルキル基(例えば、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロヘキシルメチル基などのC<sub>3-6</sub>シクロアルキル-C<sub>1-4</sub>アルキル基)、アリール基(例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントリル、フェナントリル基などの炭素数6～14のアリール基、好ましくは炭素数6

30 ～10のアリール基、特にフェニル基)、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシル基、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ基など)、C<sub>1-4</sub>アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ基など)、アミノ基、モノーまたはジーC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ基など)、環状アミノ基(例えば、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1～3個含んでいてもよい5～9員の

40 環状アミノ基など、具体的には、例えば、ビロリジン、

35

ビペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ基など)、C<sub>1~4</sub>アルキルカルボニルアミノ基(例えば、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ基など)、C<sub>1~4</sub>アルキルスルホニルアミノ基(例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ基など)、C<sub>1~4</sub>アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル基など)、カルボキシル基、C<sub>1~6</sub>アルキルカルボニル基(例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル基など)、カルバモイル基、モノーまたはジ-C<sub>1~4</sub>アルキルカルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル基など)、C<sub>1~6</sub>アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル基など)、オキソ基、チオキソ基などが挙げられる。これらの置換基の数は、Z環の大きさに応じて、例えば、1~5個程度、好ましくは1または2個程度である。

【0129】Z環は、Yおよび窒素原子N以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択された少なくとも1つのヘテロ原子を含んでいてもよい複素環であってもよいが、オキソ化されていてもよい環であるのが好ましい。

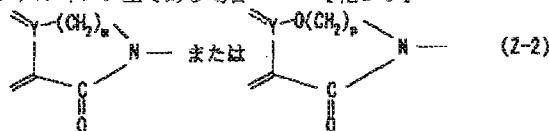
【0130】Z環には、下記式(Z-1)

【0131】  
【化29】



【0132】(式中、DとEは、Eに隣接する窒素原子とともに前記Z環を形成する基を示す)で表される含窒素複素環が含まれる。

【0133】Z環を形成するDおよびEとしては、少なくとも一方がオキソ化されていてもよいアルキレン基、オキシアルキレン基、イミノアルキレン基などが挙げられる。好ましいDおよびEはそれぞれオキソ化されていてもよいアルキレン基、オキシアルキレン基である場合\*



(式中、mおよびpはそれぞれ1~5の整数を示す)

【0139】で表される5~9員含窒素複素環が含まれる。

【0140】「n」について

前記式中、nは1ないし6の整数を示し、1~3の整数、特に1または2であるのが好ましい。さらに好ましくは、nは1である。

【0141】化合物(I)および(Ia)について

前記式(I)および式(Ia)で表される化合物において

\*が多い。DおよびEで表されるオキソ化されていてもよいアルキレン基、オキシアルキレン基、イミノアルキレン基は、Z環が5~12員環、好ましくは5~9員環を形成する炭素数を有するのが好ましい。なお、DおよびEで表されるアルキレン基の炭素数は、同一または異なっていてもよい。

【0134】好ましいDには、例えば、オキソ化されていてもよいC<sub>1~7</sub>アルキレン基(特にオキソ化されていてもよいC<sub>1~5</sub>アルキレン基)、C<sub>1~7</sub>オキシアルキレン基(特にC<sub>1~5</sub>オキシアルキレン基)、C<sub>1~7</sub>イミノアルキレン基(特にC<sub>1~5</sub>イミノアルキレン基)が含まれる。さらに好ましいDには、式-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- (式中、mは1~7)で表されるアルキレン基、式-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>- (式中、pは1~7の整数)で表されるオキシアルキレン基、式-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>- (式中、qは1~7の整数)で表されるイミノアルキレン基が含まれる。上記式において、mおよびpは、それぞれ1~5、特に2~5であるのが好ましい。

【0135】好ましいEには、例えば、オキソ化されていてもよいC<sub>1~3</sub>アルキレン基、特にオキソ化されていてもよい炭素数1または2のアルキレン基、なかでもオキソ化されていてもよいメチレン基が含まれる。

【0136】前記Z環に置換可能なオキソ基の数は特に制限されず、Z環の大きさに応じて1~3程度の範囲から選択できるが、Z環が5~10員である場合、オキソ基の数は1または2個程度である。オキソ基は、DおよびEの少なくともいずれか一方に置換していればよい。好ましいZ環において、オキソ基はEに置換している。

【0137】好ましいZ環において、Dは炭素数1~5、特に炭素数2~5のアルキレン基またはオキシアルキレン基であり、Eはオキソ化された炭素数1または2のアルキレン基、特に>C=Oである。好ましいZ環には、例えば、下記式(Z-2)

【0138】

【化30】

※て、前記「M環」

【0142】

【化31】

「-X=Y<」

【0143】「R<sup>a</sup>」「R<sup>b</sup>」「A環」「B環」「C環」「Z環」および「n」の組み合わせは特に制限されず、適当に組み合わせることにより化合物(I)、(Ia)を

※50 適当に組み合わせることにより化合物(I)、(Ia)を

構築できる。好ましい化合物(I), (Ia)は、前記好ましい態様の「M環」

【0144】

【化32】



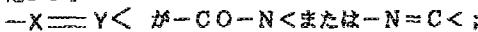
【0145】「R<sup>a</sup>」「R<sup>b</sup>」「A環」「B環」「C環」「Z環」および「n」を組み合わせることにより構築される。

【0146】前記式(I)、特に式(Ia)で表される化合物のうち、好ましい化合物には、次のような化合物(以下、化合物(1)とも言う)または薬学上許容可能な塩が含まれる。

【0147】A環およびB環のうちいずれか一方が、炭素原子以外に、窒素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1または2個含むらまたは6員の複素環であり、他方がベンゼン環であり、A環およびB環は、ハログン原子およびハログン化されていてもよいC<sub>1</sub>-4アルキル基から選ばれた1または2個の置換基を有していてもよい; C環が、ハログン原子、ハログン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル基(好ましくはC<sub>1</sub>-4アルキル基)およびハログン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルコキシ基(好ましくはC<sub>1</sub>-4アルコキシ基)から選ばれた1~3個の置換基を有していてもよいベンゼン環; Z環を構成するDが-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(mは1~7の整数を示す)または-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(pは1~7の整数を示す); Z環を構成するEが>C=O;

【0148】

【化33】



【0149】nが1である化合物または薬学上許容可能なその塩。

【0150】上記「5または6員の複素環」としては、例えば、ピリジン、ピラジン、ピロール、チオフェン、チアゾール、テトラヒドロピラジン、ピベリジンなどが挙げられ、具体的には、A環として、前記式(A-5)で表される複素環などが挙げられ、B環としては、前記式(B-7) (B-8)、特に前記式(B-10)で表されるベンゼン環などが挙げられる。

【0151】前記「ハログン原子」には、例えば、フッ素、塩素、臭素原子などが含まれ、「ハログン化されていてもよいC<sub>1</sub>-4アルキル基」としては、例えば、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、プロピル、ブロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、イソブロピル、2-トリフルオロメチルエチル、ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル基などが挙げられ、「ハログン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル基」には、上記アルキ

ル基またはハログン化アルキル基に加えて、ペンチル、ヘキシル基などが含まれる。

【0152】「ハログン化されていてもよいC<sub>1</sub>-4アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ基などが挙げられ、「ハログン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルコキシ基」には、上記アルコキシ基またはハログン化アルコキシ基に加えて、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基などが含まれる。

【0153】前記式(I)、特に式(Ia)で表される化合物のうち、好ましい化合物には、次のような化合物または薬学上許容可能な塩も含まれる。

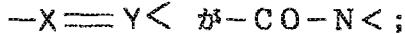
【0154】A環が、炭素原子以外に、1個の窒素原子または1個の硫黄原子を含むらまたは6員の複素環、例えば、下記式(A-7)で表される複素環;

【0155】  
20 【化34】



【0156】B環が、ハログン原子およびハログン化されていてもよいC<sub>1</sub>-4アルキル基から選ばれた1~3個の置換基を有していてもよいベンゼン環; C環が、ハログン原子、ハログン化されていてもよいC<sub>1</sub>-4アルキル基およびハログン化されていてもよいC<sub>1</sub>-4アルコキシ基から選ばれた1~3個の置換基で置換されていてもよいベンゼン環; Z環を構成するDが-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(mは1~7の整数を示す)または-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(pは1~7の整数を示す); Z環を構成するEが>C=O;

【0157】  
【化35】



【0158】nが1である化合物または薬学上許容可能なその塩。

40 【0159】「ハログン原子」、「ハログン化されていてもよいC<sub>1</sub>-4アルキル基」および「ハログン化されていてもよいC<sub>1</sub>-4アルコキシ基」としては、上記化合物(1)の項で述べたのと同様の原子または基が例示できる。

【0160】より好ましくは、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>が同一または相異なって水素原子または①C<sub>1</sub>-6アルコキシ基、②C<sub>1</sub>-6アルキルチオ基、③アミノ基、④C<sub>1</sub>-7アシリルアミノ基、⑤モノーまたはジ-C<sub>1</sub>-6アルキルアミノ基、⑥C<sub>3</sub>-10環状アミノ基、⑦C<sub>1</sub>-6アルキル基で置換されていてもよいらまたは6員の環状アミノ基、⑧C<sub>1</sub>-6アル

39

キルスルホニルアミノ基または⑩C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルオキシ基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、またはR<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>が共に結合してハロゲン原子またはC<sub>1-4</sub>アルキル基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよいピリジン環を形成し、B環が①ハロゲン原子、②ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基または③ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよいベンゼン環であり、C環が①ハロゲン原子、②ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルキル基、③ハロ\*

40

\*ゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub>アルコキシ基、④C<sub>1-4</sub>アルキル基で置換されていてもよいアミノ基、⑤C<sub>1-3</sub>アシルオキシ基または⑥水酸基から選ばれた1ないし3個の置換基を有していてもよいベンゼン環であり、Z環がC<sub>1-4</sub>アルキル基または水酸基で置換されていてもよくオキソ化されていてもよいらないし10員の含窒素複素環基であり、

【0161】

【化36】

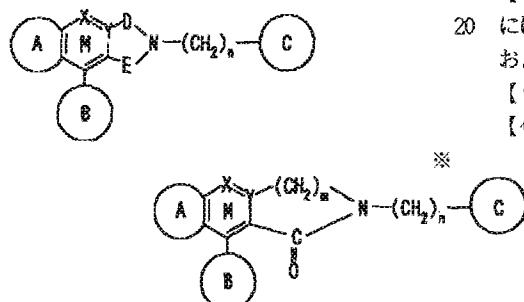
—X—Y< が—CO—N<または—N=C<であり、

【0162】nが1である化合物またはその塩が含まれる。

【0163】化合物(T)のうち好ましい化合物には、例えば、下記一般式で表される化合物、その塩、およびそれらのプロドラッグが含まれる。

【0164】

【化37】



(式中、mは1~7の整数、その他の記号は前記と同意義である)

【0169】mは2~5の整数が好ましい。

【0170】上記式において、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>がそれぞれ水素原子または(i)ハロゲン原子、(ii)(i)ヒドロキシ基、(ii)C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、(iii)C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、(iv)アミノ基、(v)C<sub>1-7</sub>アシルアミノ基、(vi)モノーまたはジーC<sub>1-6</sub>アルキルアミノ基、(vii)モノーまたはジーC<sub>3-8</sub>シクロアルキルアミノ基、(viii)C<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよい、窒素原子以外に酸素原子、硫黄原子からなる群から選ばれるヘテロ原子を1~3個含んでいてもよい5~9員の環状アミノ基、(ix)C<sub>1-4</sub>アルキルスルホニルアミノ基、(x)C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニルオキシ基および(xi)ハロゲン原子からなる群から選ばれる1~5個の置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、(III)C<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよい、窒素原子以外に酸素原子および硫黄原子からなる群から選ばれるヘテロ原子を1~3個(好ましくは、1または2個)含んでいてもよい5~9員(好ましくは、6員)の環状アミノ基、(IV)カルボキシル基、(V)カルバモイル基および(VI)モノーまたはジーC<sub>1-6</sub>アルキルカルバモイル基からなる群から選ばれる置換基を示す場合が好ましい。

★すか；R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>が共に結合してA環を形成し、A環がC<sub>1-6</sub>アルキル基で置換されていてもよい、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる1種または2種のヘテロ原子を1個ないし3個含むらないし9員の芳香族複素環(好ましくは、ピリジン環)を示す；B環が(i)ヒドロキシ基で置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、(ii)C<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル基(ホルミルを含む)および(iii)カルボキシル基からなる群から選ばれる置換基で置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基(好ましくは、ベンゼン環)を示す；C環が(i)ハロゲン原子、(ii)ハロゲン化されていてもよいC<sub>1-10</sub>アルキル基および(iii)C<sub>1-10</sub>アルコキシ基からなる群から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基(好ましくは、ベンゼン環)であり；Z環が(i)C<sub>1-6</sub>アルキル基、(ii)ヒドロキシ基および(iii)オキソ基からなる群から選ばれる1ないし3個の置換基で置換されていてもよい、Yおよび窒素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群から選ばれる少なくとも1つのヘテロ原子を含んでいてもよいらないし12員の複素環を示す場合が好ましい。

ましい。

【0171】前記式(I)で表される化合物は塩を形成してもよく、それが医薬品として用いられる場合、塩としては薬学上許容可能な塩が好ましい。

【0172】薬学上許容可能な塩としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、二リン酸、臭化水素酸および硝酸などの無機酸との塩、または酢酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、コハク酸、クエン酸、乳酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、パルミチン酸、サリチル酸およびステアリン酸などの有機酸との塩が例示できる。

【0173】本発明で用いる化合物(T)には、シス、トランス異性体などの立体異性体、ラセミ体の他、R体およびS体などの光学活性体も含まれる。また、Z環などの環の大きさによっては、コンホメーションによる異性体が生成する場合があるが、このような異性体も化合物(T)に含まれる。

【0174】以下に化合物(I)および(Ia)に包含される化合物の中で好ましいものを示す。

(1) 7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5-(4-メチルフェニル)-6, 11-ジオキソ-11H-ピラジノ[2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン(以下、化合物No. 1と略称する場合がある。)

(2) 7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-5-(4-メチルフェニル)-6, 12-ジオキソ[1, 4] ジアゼビノ[2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン(以下、化合物No. 2と略称する場合がある。)

(3) 7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4] ジアゾシノ[2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(4) 6, 7, 8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-7-(2-メトキシベンジル)-5-(4-メチルフェニル)-6, 12-ジオキソ[1, 4] ジアゼビノ[2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(5) 6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-7-(2-メトキシベンジル)-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4] ジアゾシノ[2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(6) 7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14-オクタヒドロ-5-(4-メチルフェニル)-6, 14-ジオキソ[1, 4] ジアゾニノ[2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(7) 7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-

6, 12-ジオキソ-5-フェニル[1, 4] ジアゼビノ[2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン  
(8) 7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-6, 13-ジオキソ-5-フェニル-13H-[1, 4] ジアゾシノ[2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン  
(9) 7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4] ジアゾシノ[1, 2-b] [2, 7] ナフチリジン

(10) 7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11-デカヒドロ-2-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4] ジアゾシノ[1, 2-b] [2, 7] ナフチリジン

(11) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド[3, 2-f] [1, 4] オキサゼビン

(12) (9R)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 12-ジオキソ[1, 4] ジアゼビノ[2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(13) (9S)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 12-ジオキソ-5-フェニル[1, 4] ジアゼビノ[2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(14) (9S)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 12-ジオキソ[1, 4] ジアゼビノ[2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(15) (±)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-5-フェニル-13H-[1, 4] ジアゾシノ[2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(16) (±)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4] ジアゾシノ[2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

(17) (9R)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-5-フェニル-13H-[1, 4] ジアゾシノ[2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン

50 [1, 7] ナフチリジン

43

44

- (18) (9R)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン(以下、化合物No. 3と略称する場合がある。)
- (19) (9S)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-5-フェニル-13H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン
- (20) (9S)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン
- 【0176】(21) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニル-1H-ピリド[2, 3-e] [1, 4] ジアゼピン
- (22) 5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6-オキソ-7-フェニル-6H-ピリド[2, 3-b] [1, 5] オキサゾシン
- (23) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-7-メチル-5-オキソ-6-フェニルピリド[3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン
- (24) 5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8-メチル-6-オキソ-7-フェニル-6H-ピリド[2, 3-b] [1, 5] オキサゾシン
- (25) (±)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-9-ヒドロキシ-5-(4-メチルフェニル)-6, 12-ジオキソ[1, 4]ジアゼピン[2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン
- (26) 7-ベンジル-6, 7, 8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-6, 12-ジオキソ-5-フェニル-13H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン
- (27) 7-ベンジル-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-6, 13-ジオキソ-5-フェニル-13H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン
- (28) 7-ベンジル-6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14-オクタヒドロ-6, 14-ジオキソ-5-フェニル[1, 4]ジアゾニノ[2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン
- (29) 7-(3, 4-ジクロロベンジル)-6, 7,
- 8, 9, 10, 12-ヘキサヒドロ-6, 12-ジオキソ-5-フェニル[1, 4]ジアゼピン[2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン
- (30) 7-(3, 4-ジクロロベンジル)-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-6, 13-ジオキソ-5-フェニル-13H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン
- 【0176】(31) (S)-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3, 8-ジメチル-6-オキソ-7-フェニル-6H-ピリド[2, 3-b] [1, 5] オキサゾシン
- (32) (R)-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3, 8-ジメチル-6-オキソ-7-フェニル-6H-ピリド[2, 3-b] [1, 5] オキサゾシン
- (33) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8-メチル-5-オキソ-6-フェニルピリド[3, 2-f]
- 20 [1, 4] オキサゼピン
- (34) 5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6-オキソ-7-フェニル-6H-ピリド[2, 3-b] [1, 5] オキサゾシン
- (35) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8-メチル-5-オキソ-6-フェニルピリド[3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン 9-オキシド
- (36) 5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-9-メチル-6-オキソ-7-フェニル-6H-ピリド[2, 3-b] [1, 5] オキサゾシン 10-オキシド
- (37) 8-アセトキシメチル-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド-1-[3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン
- (38) 9-アセトキシメチル-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6-オキソ-7-フェニル-6H-ピリド[2, 3-b] [1, 5] オキサゾシン
- (39) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-8-クロロメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド[3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン
- (40) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8-メトキシメチル-5-オキソ-6-フェニルピリド[3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン
- 【0177】(41) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-
- 50

45

- 8-(2-メチルエチル)-5-オキソ-6-フェニルピリド[3, 2-f] [1, 4] オキサゼビン  
 (42) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8-メチルチオメチル-5-オキソ-6-フェニルピリド[3, 2-f] [1, 4] オキサゼビン  
 (43) 8-アミノメチル-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド[3, 2-f] [1, 4] オキサゼビン  
 (44) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8-メチルアミノメチル-5-オキソ-6-フェニルピリド[3, 2-f] [1, 4] オキサゼビン  
 (45) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-8-ジメチルアミノメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド[3, 2-f] [1, 4] オキサゼビン  
 (46) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-8-シクロプロビルアミノメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド[3, 2-f] [1, 4] オキサゼビン  
 (47) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8-(N-メチルピペラジノメチル)-5-オキソ-6-フェニルピリド[3, 2-f] [1, 4] オキサゼビン  
 (48) 8-アセチルアミノメチル-4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド[3, 2-f] [1, 4] オキサゼビン  
 (49) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8-メタンスルホニルアミノメチル-5-オキソ-6-フェニルピリド[3, 2-f] [1, 4] オキサゼビン  
 (50) 6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロ-3, 9-ジメチル-5, 10-ジオキソ-4-フェニルピリド[2, 3-f] [1, 4] ジアゾシン  
 【0179】 (51) 6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-9-メチル-5, 10-ジオキソ-4-フェニルピリド[2, 3-f] [1, 4] ジアゾシン  
 (52) 6-ベンジル-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-3, 9-ジメチル-5, 10-ジオキソ-4-フェニルピリド[2, 3-f] [1, 4] ジアゾシン  
 (53) 6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-エチル-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-3-メチル-5, 10-ジオキソ-4-フェニルピリド[2, 3-f] [1, 4] ジアゾシン

46

- (54) 6-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-3, 10-ジメチル-5, 11-ジオキソ-4-フェニル-5H-ピリド[2, 3-g] [1, 5] ジアゾシン  
 (55) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-8-ヒドロキシメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド[3, 2-f] [1, 4] オキサゼビン  
 (56) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド[3, 2-f] [1, 4] オキサゼビン-8-カルボン酸  
 (57) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド[3, 2-f] [1, 4] オキサゼビン-8-カルボキサミド  
 (58) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド[3, 2-f] [1, 4] オキサゼビン-8-カルボキサミド  
 (59) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N, N-ジメチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド[3, 2-f] [1, 4] オキサゼビン-8-カルボキサミド  
 (60) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-N-n-ブチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド[3, 2-f] [1, 4] オキサゼビン-8-カルボキサミド  
 【0179】 (61) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニル-8-ビペリジノカルボニルピリド[3, 2-f] [1, 4] オキサゼビン  
 (62) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8-モルホリノカルボニル-5-オキソ-6-フェニルピリド[3, 2-f] [1, 4] オキサゼビン  
 (63) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-8-(1-(4-メチルピペラジニル)カルボニル)-5-オキソ-6-フェニルピリド[3, 2-f] [1, 4] オキサゼビン  
 (64) 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニル-4-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)ピリド[3, 2-f] [1, 4] オキサゼビン  
 (65) 4-(3, 4-ジクロロベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルピリド[3, 2-f] [1, 4] オキサゼビン  
 (66) 4-(3, 4-ジメトキシベンジル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニル

50

47

- ビリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン  
 (67) 4-ベンジル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-フェニルビリド [3, 2-f]  
 [1, 4] オキサゼピン  
 (68) 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-6-オキソ-7-フェニル-5-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)-6H-ビリド [2, 3-b] [1, 5] オキサゾシン  
 (69) (S)-5-ベンジル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3-メチル-6-オキソ-7-フェニル-6H-ビリド [2, 3-b] [1, 5] オキサゾシン  
 (70) (R)-5-ベンジル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3-メチル-6-オキソ-7-フェニル-6H-ビリド [2, 3-b] [1, 5] オキサゾシン  
 【0180】(71)(S)-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3-メチル-6-オキソ-7-フェニル-6H-ビリド [2, 3-b] [1, 5] オキサゾシン  
 (72)(R)-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3-メチル-6-オキソ-7-フェニル-6H-ビリド [2, 3-b] [1, 5] オキサゾシン  
 (73) 7-ベンジル-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン  
 (74) (9R)-7-ベンジル-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン  
 (75) (9S)-7-ベンジル-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン  
 (76) (9R)-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)-13H-[1, 4]ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン  
 (77) (9S)-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-7-(3, 4, 5-トリメトキシベンジル)-13H-[1, 4]ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン  
 (78) (9R)-7-(3, 5-ジメトキシベンジル)-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン  
 (79) 4-ベンジル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-

48

- 5-オキソ-6-(4-メチルフェニル)ビリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン  
 (80) 4-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-5-オキソ-6-(4-メチルフェニル)ビリド [3, 2-f] [1, 4] オキサゼピン  
 【0181】(81)(S)-5-ベンジル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3-メチル-7-(4-メチルフェニル)-6-オキソ-6H-ビリド [2, 3-b] [1, 5] オキサゾシン  
 (82)(S)-5-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-3-メチル-7-(4-メチルフェニル)-6-オキソ-6H-ビリド [2, 3-b] [1, 5] オキサゾシン  
 (83)(9R)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-5-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-9-メチル-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン  
 (84)(9R)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-(4-ホルミルフェニル)-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン  
 (85)(9R)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-(4-ホルミルフェニル)-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン  
 (86)(9R)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-(4-カルボキシフェニル)-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン  
 (87)(9R)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジンN-オキシド  
 (88)(9R)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-5-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-9-メチル-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジン N-オキシド  
 (89)(9R)-7-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-(4-カルボキシフェニル)-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ [2, 1-g] [1, 7] ナフチリジンN-オキシド  
 (90)(9S)-[10, 10, 11, 11-<sup>2</sup>H<sub>4</sub>]-

49

7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-8,9,10,11-テトラヒドロ-5-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-9-メチル-7H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン-6,13-ジオン(上記(83)の化合物のd<sub>4</sub>体)  
【0182】(91)(9S)-[10,10,11,1,1-<sup>2</sup>H<sub>4</sub>]-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-(4-ホルミルフェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-9-メチル-7H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン-6,13-ジオン(上記(84)の化合物のd<sub>4</sub>体)  
(92)(9S)-[10,10,11,11-<sup>2</sup>H<sub>4</sub>]-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-(4-カルボキシフェニル)-8,9,10,11-テトラヒドロ-9-メチル-7H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン-6,13-ジオン(上記(86)の化合物のd<sub>4</sub>体)  
(93)(9R)-7-[3,5-ジ(ベンジルオキシ)ベンジル]-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン  
(94)(9R)-7-(3,5-ジヒドロキシベンジル)-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン  
(95)(9R)-7-(3,5-ジエトキシベンジル)-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン  
(96)(9R)-7-[3,5-ジ(1-メチルエチルオキシ)ベンジル]-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン  
(97)(9R)-7-(3,5-ジメトキシベンジル)-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6,13-ジオキソ-5-フェニル-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン  
(98)(9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-(4-クロロフェニル)-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン  
(99)(9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-(3,4-ジクロロフェニ

50

ル)-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン  
(100)(9R)-7-(3,5-ジメトキシベンジル)-5-(3,4-ジクロロフェニル)-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン  
【0183】(101)(9R)-7-(3,5-ジメチルベンジル)-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン  
(102)(9R)-7-(3,5-ジクロロベンジル)-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-5-(4-メチルフェニル)-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン  
(103)(9R)-5-(3,4-ジクロロフェニル)-7-(3,5-ジメチルベンジル)-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン  
(104)(9R)-7-(3,5-ジメトキシベンジル)-5-(4-フルオロフェニル)-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン  
(105)(9R)-5-(4-クロロフェニル)-7-(3,5-ジメトキシベンジル)-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン  
(106)(9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-5-(4-フルオロフェニル)-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン  
(107)(土)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-9-エチル-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-メチル-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン  
(108)(土)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-6,7,8,9,10,11-ヘキサヒドロ-9-(1-メチルエチル)-5-(4-メチルフェニル)-6,13-ジオキソ-13H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]ナフチリジン  
(109)(土)-5-(3,4-ジクロロフェニル)-9-エチル-

50 -7-(3,5-ジメトキシベンジル)-9-エチル-

51

6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g][1, 7]ナフチリジン  
(110) (±)-5-(3, 4-ジクロロフェニル)-7-(3, 5-ジメトキシベンジル)-6, 7, 8, 9, 10, 11-ヘキサヒドロ-9-(1-メチルエチル)-6, 13-ジオキソ-13H-[1, 4]ジアゾシノ[2, 1-g][1, 7]ナフチリジン

## 【0184】化合物またはその塩の製造方法

化合物(T)は、特開平9-263585号公報または特開平10-109989号公報に記載の方法に従い製造することができる。

【0185】上記(1)～(82)の化合物は、特開平9-263585号公報の実施例の記載に基づき製造することができる。上記(83)～(92)の化合物は、特開平10-109989号公報の実施例の記載に基づき製造することができる。上記(93)～(110)の化合物は、特開平9-263585号公報または特開平10-109989号公報の実施例に準じて製造することができる。

【0186】化合物(T)のうちプロドラッグとは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(I)に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(I)に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物(I)に変化する化合物をいう。

【0187】化合物(I)のプロドラッグとしては、化合物(I)のアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物(例えは、化合物(I)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等)；化合物(I)の水酸基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物(例えは、化合物(I)の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパンオイル化、ピバロイル化、スクシニル化、スマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等)；化合物(I)のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物(例えは、化合物(I)のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等)；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(I)から製造することができる。

52

【0188】また、化合物(I)またはその塩のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような生理的条件で化合物(I)に変化するものであってよい。

【0189】化合物(T)は、カプサイシンにより誘発される気管の血管透過性の亢進抑制作用の他、優れたタキキニン受容体拮抗作用、特にサブスタンスP受容体拮抗作用を有する。化合物(T)は、毒性が低く、安全である。

【0190】NK-1受容体アンタゴニストと併用するNK-2受容体アンタゴニストとしては、GR159897、GR149861、SR48968(sareudant)、SR144190、YM35375、YM38336、ZD7944、L-743986、MDL105212A、ZD6021、MDL105172A、SCH205528、SCH62373、R-113281などのビペリジン誘導体、RPR-106145などのペルヒドロイソインドール誘導体、SB-414240などのキノリン誘導体、ZM-253270などのピロロビリミジン誘導体、MEN11420(nepadutant)、SCH217048、L-659877、PD-147714(CAM-2291)、MEN10376、S16474などのブソイドペプチド誘導体、その他、GR100679、DNK333、GR94800、UK-224671、MEN10376またはそれらの塩などが挙げられる。

【0191】これらのうち、MDL105172A、SCH205528、SCH62373、R-113281、ZD6021、S16474、DNK333などは、NK-1受容体アンタゴニスト作用とNK-2受容体アンタゴニスト作用を併有する化合物(NK<sub>1</sub>-NK<sub>2</sub> dual antagonist)である。従って、本発明の併用薬において、NK<sub>1</sub>-NK<sub>2</sub> dual antagonistを用いる場合、NK-1受容体アンタゴニスト、NK-2受容体アンタゴニストもしくは抗コリン剤との併用、またはNK<sub>1</sub>-NK<sub>2</sub> dual antagonist単独で用いることもできる。

【0192】本発明で用いられる抗コリン剤としては、例えは、アトロピン、スコポラミン、ホマトロピン、トロピカミド、シクロペントラート、臭化ブチルスコポラミン、臭化プロパンテリン、臭化メチルベナクチジウム、臭化メベンゾラート、フラボキサート、ビレンゼビン、臭化イプラビウム、トリヘキシフェニジル、オキシブチニン、プロピベリン、ダリフェナシン、トルテロジン、テミベリン、塩化トロスピウムまたはその塩

(例、硫酸アトロピン、臭化水素酸スコポラミン、臭化水素酸ホマトロピン、塩酸シクロペントラート、塩酸フルボキサート、塩酸ビレンゼビン、塩酸トリヘキシフェニジル、塩化オキシブチニン、酒石酸トルテロジンなど)などが挙げられ、なかでも、オキシブチニン、プロ

ピベリン、ダリフェナシン、トルテロジン、テミベリン、塩化トロスピウムまたはその塩（例、塩化オキシブチニン、酒石酸トルテロジンなど）が好適である。また、化合物（T）と併用し得る薬物としては、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（例、ジスチグミンなど）が好適である。

【0193】本発明の併用薬は、タキキニン受容体拮抗作用に関する疾患の予防・治療薬として有用である。具体的には、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒトなど）に対する、炎症もしくはアレルギー性疾患（例えば、アトピー、皮膚炎、ヘルペス、乾癬、喘息、慢性閉塞性肺疾患、気管支炎、喀痰、鼻炎、リューマチ関節炎、変形性関節炎、骨粗鬆症、多発性硬化症、結膜炎、膀胱炎など）、疼痛、偏頭痛、神経痛、搔痒、咳、HIV感染症、さらに中枢神経系の疾患（例えば、精神分裂症、パーキンソン病、心身症、痴呆（例えば、アルツハイマー病など）など）、消化器疾患（例えば、過敏性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クロhn病、ウレアーゼ陽性的ラセン状グラム陰性菌（例えば、ヘリコバクター・ピロリなど）に起因する異常（例えば、胃炎、胃潰瘍など）など）、嘔吐、排尿異常（例えば、頻尿、尿失禁など）、循環器疾患（例えば、狭心症、高血圧、心不全、血栓症など）および免疫異常などの疾患に対する安全な予防・治療薬として有用である。特に、本発明の併用薬は、タキキニン受容体拮抗剤、ならびに、頻尿、尿失禁などの排尿異常の改善剤および治療薬として有用である。

【0194】さらに、本発明の併用薬は、うつ病、不安神経症、躁鬱病、自律神経失調症などの疾患の予防・治療剤としても有用である。

【0195】本発明の併用薬には、（1）2成分（NK-1受容体アンタゴニストとNK-2受容体アンタゴニスト、NK-1受容体アンタゴニストと抗コリン剤）または3成分（NK-1受容体アンタゴニストとNK-2受容体アンタゴニストと抗コリン剤）を含有する医薬組成物、（2）2成分または3成分が別個に製剤化されたもののいずれもが含まれる。また、本発明の併用薬には、NK<sub>1</sub>-NK<sub>2</sub> dual antagonistの1成分のみを含有する頻尿、尿失禁の予防・治療用医薬組成物も含まれる。

【0196】本発明の併用薬は、各有効成分（NK-1受容体アンタゴニスト、NK-2受容体アンタゴニスト、抗コリン剤）を、別々にあるいは同時に、そのままもしくは薬学上許容可能な担体などと混合し、たとえば、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤などの固形製剤、シロップ剤、乳剤、注射剤（皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、点滴法を含む）などの液剤、舌下錠、パッカール、トローチ剤、マイクロカプセル等の徐放性製剤、口腔内速崩壊剤、坐剤として経口または非経口的に投与することができる。また、パッチ剤、パップ剤、軟膏剤（クリーム剤も含む）、硬膏剤、テープ剤、ローション

10

20

30

40

50

剤、液剤、懸濁剤、乳剤、噴霧剤などの経皮投与製剤とすることもできる。

【0197】上記薬学上許容可能な担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることができる。

【0198】上記賦形剤の好適な例としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムなどが挙げられる。

【0199】上記滑沢剤の好適な例としては、例えば、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

【0200】上記結合剤の好適な例としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アラビヤゴム、ゼラチンなどが挙げられる。

【0201】上記崩壊剤の好適な例としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスタチナトリウムなどが挙げられる。

【0202】上記溶剤の好適な例としては、例えば、注射用水、生理食塩水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。

【0203】上記溶解補助剤の好適な例としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。

【0204】上記懸濁化剤の好適な例としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセラロースなどの親水性高分子などが挙げられる。

【0205】上記等張化剤の好適な例としては、例えば、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。

【0206】上記緩衝剤の好適な例としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

【0207】無痛化剤の好適な例としては、例えば、ベンジルアルコールなどが挙げられる。

【0208】上記防腐剤の好適な例としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

【0209】上記抗酸化剤の好適な例としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

【0210】上記着色剤の好適な例としては、例えば、水溶性食用タール色素、水不溶性レーキ色素、天然色素（例、β-カロチン、クロロフィル、ベンガラ等）などが挙げられる。

【0211】上記甘味剤の好適な例としては、例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチン二カリウム、アスパルテーム、ステビアなどが挙げられる。

【0212】これらの製剤は、製剤工程において通常一般に用いられる自体公知の方法により製造することができる。

【0213】例えば、本発明の併用薬における各有効成分は、分散剤（例、ツイーン（Tween）80（アトラスパウダー社製、米国）、HCO 60（日光ケミカルズ製）、ポリエチレン glycol、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルメチセルロース、デキストリンなど）、安定化剤（例、アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（例、ポリソルベート80、マクロゴール等）、可溶化剤（例、グリセリン、エタノール等）、緩衝剤（例、リン酸およびそのアルカリ金属塩、クエン酸およびそのアルカリ金属塩等）、等強化剤（例、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール、ソルビトール、ブドウ糖等）、pH調節剤（例、塩酸、水酸化ナトリウム等）、保存剤（例、パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール等）、溶解剤（例、濃グリセリン、メグルミン等）、溶解補助剤（例、プロピレン glycol、白糖等）、無痛化剤（例、ブドウ糖、ベンジルアルコール等）などと共に水性注射剤に、あるいはオリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油などの植物油、プロピレン glycolなどの溶解補助剤に溶解、懸濁あるいは乳化して油性注射剤に製し、注射剤とすることができます。

【0214】経口投与用製剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明の併用薬における各有効成分を例えば、賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプンなど）、崩壊剤（例、デンプン、炭酸カルシウムなど）、結合剤（例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースなど）または滑潤剤（例、タルク、ステアリン酸マ

10 グネシウム、ポリエチレン glycol 6000など）などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより経口投与用製剤とすることができる。そのコーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレン glycol、ツイーン 80、ブルロニック F68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネット、オイドラギット（ローム社製、ドイツ、メタクリル酸・アクリル酸共重合）および色素（例、ベンガラ、二酸化チタン等）などが用いられる。経口投与用製剤は速放性製剤、徐放性製剤のいずれであってもよい。

【0215】例えば、坐剤とするには、自体公知の方法に従い、本発明の併用薬における各有効成分を油性または水性の固状、半固状あるいは液状の坐剤とすることができる。上記組成物に用いる油性基剤としては、例えば、高級脂肪酸のグリセリド〔例、カカオ脂、ウイテブゾール類（ダイナマイトイノベル社製、ドイツ）など〕、中級脂肪酸〔例、ミグリオール類（ダイナマイトイノベル社製、ドイツ）など〕、あるいは植物油（例、ゴマ油、大豆油、綿実油など）などが挙げられる。また、水性基剤としては、例えばポリエチレン glycol類、プロピレン glycol、水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。

30 【0216】上記徐放性製剤としては、徐放性マイクロカプセル剤などが挙げられる。

【0217】徐放型マイクロカプセルとするには、自体公知の方法を採用できるが、例えば、下記〔2〕に示す徐放性製剤に製して投与するのが好ましい。

【0218】本発明の併用薬は、固形製剤（例、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤）などの経口投与用製剤に製するか、坐剤などの直腸投与用製剤に製するのが好ましい。特に経口投与用製剤が好ましい。

【0219】NK-1受容体アンタゴニスト、NK-2受容体アンタゴニストおよび抗コリン剤は、薬物の種類に応じて上記した剤形とすることができます。

【0220】以下に、本発明の併用薬における〔1〕注射剤およびその調製、〔2〕徐放性製剤または速放性製剤およびその調製、〔3〕舌下錠、バッカルまたは口腔内速崩壊剤およびその調製について具体的に示す。

【0221】〔1〕注射剤およびその調製  
本発明の併用薬における各有効成分を水に溶解してなる注射剤が好ましい。該注射剤には安息香酸塩および/またはサリチル酸塩を含有させててもよい。

50 【0222】該注射剤は、本発明の併用薬における各有

効成分と所望により安息香酸塩および／またはサリチル酸塩の双方を水に溶解することにより得られる。

【0223】上記安息香酸、サリチル酸の塩としては、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属塩、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、メグルミン塩、その他トロメタモールなどの有機酸塩などが挙げられる。

【0224】本発明の併用薬における各有効成分の注射剤中の濃度は0.5～5.0w/v%、好ましくは3～20w/v%程度である。また安息香酸塩および／またはサリチル酸塩の濃度は0.5～5.0w/v%、好ましくは3～20w/v%程度である。

【0225】また、本剤には一般に注射剤に使用される添加剤、例えば安定化剤（アスコルビン酸、ピロ亜硫酸ナトリウム等）、界面活性剤（ポリソルベート80、マクロゴール等）、可溶化剤（グリセリン、エタノール等）、緩衝剤（リン酸およびそのアルカリ金属塩、クエン酸およびそのアルカリ金属塩等）、等張化剤（塩化ナトリウム、塩化カリウム等）、分散剤（ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストリン）、pH調節剤（塩酸、水酸化ナトリウム等）、保存剤（パラオキシ安息香酸エチル、安息香酸等）、溶解剤（濃グリセリン、メグルミン等）、溶解補助剤（プロビレングリコール、白糖等）、無痛化剤（ブドウ糖、ベンジルアルコール等）などを適宜配合することができる。これらの添加剤は一般に注射剤に通常用いられる割合で配合される。

【0226】注射剤はpH調節剤の添加によりpH2～12好ましくは2.5～8.0に調整するのがよい。

【0227】注射剤は、本発明の併用薬における各有効成分と所望により安息香酸塩および／またはサリチル酸塩の双方を、また必要により上記添加剤を水に溶解することにより得られる。これらの溶解はどのような順序で行ってもよく、従来の注射剤の製法と同様に適宜行うことができる。

【0228】注射用水溶液は加温するのがよく、また通常の注射剤と同様にたとえば沪過滅菌、高圧加熱滅菌などを行うことにより注射剤として提供することができる。

【0229】注射用水溶液は、例えば100℃～121℃の条件で5分～30分高压加熱滅菌するのがよい。

【0230】さらに多回分割投与製剤として使用できるように、溶液に抗菌性を付与した製剤としてもよい。

【0231】〔2〕徐放性製剤または速放性製剤およびその調製

本発明の併用薬における各有効成分を含んでなる核を所望により水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどの被膜剤で被覆してなる徐放性製剤が好ましい。例えば、1日1回投与型の経口投与用徐放性製剤が好ましい。

【0232】被膜剤に用いられる水不溶性物質としては、例えばエチルセルロース、ブチルセルロースなどの

10

20

30

40

50

セルロースエーテル類、セルロースアセテート、セルロースプロピオネートなどのセルロースエステル類、ポリビニルアセテート、ポリビニルブチレートなどのポリビニルエステル類、アクリル酸／メタクリル酸共重合体、メチルメタクリレート共重合体、エトキシエチルメタクリレート／シンナモエチルメタクリレート／アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、メタクリル酸アルキルアミド共重合体、ポリ（メタクリル酸メチル）、ポリメタクリレート、ポリメタクリルアミド、アミノアルキルメタクリレート共重合体、ポリ（メタクリル酸アンヒドリド）、グリジルメタクリレート共重合体、とりわけオイドラギットRS-100, RL-100, RS-30D, RL-30D, RL-PO, RS-PO（アクリル酸エチル・メタクリル酸メチル・メタクリル酸塩化トリメチル・アンモニウムエチル共重合体）、オイドラギットNE-30D（メタクリル酸メチル・アクリル酸エチル共重合体）などのオイドラギット類（ローム・ファーマ社）などのアクリル酸系ポリマー、硬化ヒマシ油（例、ラブリーワックス（フロント産業）など）などの硬化油、カルナバワックス、脂肪酸グリセリンエステル、パラフィンなどのワックス類、ポリグリセリン脂肪酸エステル等が挙げられる。

【0233】膨潤性ポリマーとしては、酸性の解離基を有し、pH依存性の膨潤を示すポリマーが好ましく、胃内のような酸性領域では膨潤が少なく、小腸や大腸などの中性領域で膨潤が大きくなる酸性の解離基を有するポリマーが好ましい。

【0234】このような酸性の解離基を有しpH依存性の膨潤を示すポリマーとしては、例えばカーポマー（Carbomer）934P、940、941、974P、980、1342等、ポリカーポフィル（polycarbophil）、カルシウムポリカーポフィル（calcium polycarbophil）（これらはいずれもBFグッドリッチ社製）、ハイビスワロー103、104、105、304（いずれも和光純薬（株）製）などの架橋型ポリアクリル酸重合体が挙げられる。

【0235】徐放性製剤に用いられる被膜剤は親水性物質をさらに含んでいてもよい。

【0236】該親水性物質としては、例えばブルラン、デキストリン、アルギン酸アルカリ金属塩などの硫酸基を有していてもよい多糖類、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのヒドロキシアルキル基またはカルボキシアルキル基を有する多糖類、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコールなどが挙げられる。

【0237】徐放性製剤の被膜剤における水不溶性物質の含有率は約30ないし約90%（w/w）、好ましくは約35ないし約80%（w/w）、さらに好ましくは約4

0ないし約75% (w/w)、膨潤性ポリマーの含有率は約3ないし約30% (w/w)、好ましくは約3ないし約15% (w/w)である。被膜剤は親水性物質をさらに含んでいてもよく、その場合被膜剤における親水性物質の含有率は約50% (w/w)以下、好ましくは約5ないし約40% (w/w)、さらに好ましくは約5ないし約35% (w/w)である。ここで上記% (w/w)は被膜剤液から溶媒(例、水、メタノール、エタノール等の低級アルコール等)を除いた被膜剤組成物に対する重量%を示す。

【0238】徐放性製剤は、以下に例示するように薬物を含む核を調製し、次いで得られた核を、水不溶性物質や膨潤性ポリマーなどを加熱溶解あるいは溶媒に溶解または分散させた被膜剤液で被覆することにより製造される。

#### 【0239】I. 薬剤を含む核の調製。

被膜剤で被覆される薬物を含む核(以下、単に核と称することがある)の形態は特に制限されないが、好ましくは顆粒あるいは細粒などの粒子状に形成される。

【0240】核が顆粒または粗粒の場合、その平均粒子径は、好ましくは約150ないし約2,000μm、さらに好ましくは約500ないし約1,400μmである。

【0241】核の調製は通常の製造方法で実施することができる。例えば、薬物に適当な賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、凝集防止剤、潤滑剤、安定化剤等を混合し、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより調製する。

【0242】核の薬物含量は、約0.5ないし約95% (w/w)、好ましくは約5.0ないし約80% (w/w)、さらに好ましくは約30ないし約70% (w/w)である。

【0243】核に含まれる賦形剤としては、例えば白糖、乳糖、マンニトール、グルコースなどの糖類、澱粉、結晶セルロース、リン酸カルシウム、コーンスタークなどが用いられる。中でも、結晶セルロース、コーンスタークが好ましい。

【0244】結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ヒドロキシプロビルセルロース、ポリエチレンリコール、ポリビニルピロリドン、フルロニックF68、アラビアゴム、ゼラチン、澱粉などが用いられる。崩壊剤としては、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム(ECG505)、クロスカルメロースナトリウム(Ac-Di-Sol)、架橋型ポリビニルピロリドン(クロスボビドン)、低置換度ヒドロキシプロビルセルロース(L-HP C)などが用いられる。中でも、ヒドロキシプロビルセルロース、ポリビニルピロリドン、低置換度ヒドロキシプロビルセルロースが好ましい。滑沢剤、凝集防止剤としては例えばタルク、ステアリン酸マグネシウムおよびその無機塩、また潤滑剤としてポリエチレンリコールなどが用いられる。安定化剤としては酒石酸、クエン

10

酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸が用いられる。

【0245】核は上記製造法以外にも、例えば核の中心となる不活性担体粒子上に水、低級アルコール(例、メタノール、エタノールなど)等の適当な溶媒に溶解した結合剤をスプレーしながら、薬物あるいはこれと賦形剤、滑沢剤などとの混合物を少量づつ添加して行なう転動造粒法、パンコーティング法、流動層コーティング法や溶融造粒法によっても調製することができる。不活性担体粒子としては、例えば白糖、乳糖、澱粉、結晶セルロース、ワックス類で製造されたものが使用でき、その平均粒子径は約100μmないし約1,500μmであるものが好ましい。

【0246】核に含まれる薬物と被膜剤とを分離するために、防護剤で核の表面を被覆してもよい。防護剤としては、例えば前記親水性物質や、水不溶性物質等が用いられる。防護剤は、好ましくはポリエチレンリコールやヒドロキシアルキル基またはカルボキシアルキル基を有する多糖類、より好ましくはヒドロキシプロビルメチルセルロース、ヒドロキシプロビルセルロースが用いられる。該防護剤には安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸等の酸や、タルクなどの滑沢剤を含んでいてもよい。防護剤を用いる場合、その被覆量は核に対して約1ないし約15% (w/w)、好ましくは約1ないし約10% (w/w)、さらに好ましくは約2ないし約8% (w/w)である。

【0247】防護剤は通常のコーティング法により被覆することができ、具体的には、防護剤を例えれば流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで被覆することができる。

#### 【0248】II. 核の被膜剤による被覆

前記Iで得られた核を、前記水不溶性物質およびpH依存性の膨潤性ポリマー、および親水性物質を加熱溶解あるいは溶媒に溶解または分散させた被膜剤液により被覆することにより徐放性製剤が製造される。

【0249】核の被膜剤液による被覆方法として、例えば噴霧コーティングする方法などが挙げられる。

【0250】被膜剤液中の水不溶性物質、膨潤性ポリマーまたは親水性物質の組成比は、被膜中の各成分の含有率がそれぞれ前記含有率となるように適宜選ばれる。

【0251】被膜剤の被覆量は、核(防護剤の被覆量を含まない)に対して約1ないし約90% (w/w)、好ましくは約5ないし約50% (w/w)、さらに好ましくは約5ないし35% (w/w)である。

【0252】被膜剤液の溶媒としては水または有機溶媒を単独あるいは両者の混液を用いることができる。混液を用いる際の水と有機溶媒との混合比(水/有機溶媒:重量比)は、約1ないし約100%の範囲で変化させることができ、好ましくは約1ないし約30%である。該有機溶媒としては、水不溶性物質を溶解するもの

20

30

40

50

61

であれば特に限定されないが、例えばメチルアルコール、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、n-ブチルアルコール等の低級アルコール、アセトンなどの低級アルカノン、アセトニトリル、クロロホルム、メチレンクロライドなどが用いられる。このうち低級アルコールが好ましく、エチルアルコール、イソプロピルアルコールが特に好ましい。水および水と有機溶媒との混液が被膜剤の溶媒として好ましく用いられる。この時、必要であれば被膜剤液中に被膜剤液安定化のために酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸などの酸を加えてよい。

【0253】噴霧コーティングにより被覆する場合の操作は通常のコーティング法により実施することができ、具体的には、被膜剤液を例えば流動層コーティング法、パンコーティング法等により核にスプレーコーティングすることで実施することができる。この時必要であれば、タルク、酸化チタン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、軽質無水ケイ酸などを滑沢剤として、グリセリン脂肪酸エステル、硬化ヒマシ油、クエン酸トリエチル、セチルアルコール、ステアリルアルコールなどを可塑剤として添加してもよい。

【0254】被膜剤による被膜後、必要に応じてタルクなどの帶電防止剤を混合してもよい。

【0255】速放性製剤は、液状（溶液、懸濁液、乳化物など）であっても固形状（粒子状、丸剤、錠剤など）であってもよい。経口投与剤、注射剤など非経口投与剤が用いられるが、経口投与剤が好ましい。

【0256】速放性製剤は、通常、活性成分である薬物に加えて、製剤分野で慣用される担体、添加剤や賦形剤（以下これらを総称して賦形剤とも言う）を含んでいてよい。用いられる賦形剤は、製剤分野で賦形剤として常用される賦形剤であれば特に限定されない。例えば経口固型製剤用の賦形剤としては、乳糖、デンプン、コーンスター、結晶セルロース（旭化成（株）製、アビセルPH101など）、粉糖、グラニュー糖、マンニートル、軽質無水ケイ酸、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、レシスティンなどが挙げられ、好ましくはコーンスターおよびマンニートルなどが挙げられる。これらの賦形剤は一種または二種以上を組み合わせて使用できる。賦形剤の含有量は速放性製剤全量に対して、例えば約4.5～約9.9.4w/w%、好ましくは約20～約98.5w/w%、さらに好ましくは約30～約97w/w%である。

【0257】速放性製剤における薬物の含量は、速放性製剤全量に対して、約0.5～約9.5%、好ましくは約1～約6.0%の範囲から適宜選択することができる。

【0258】速放性製剤が経口固型製剤の場合、通常上記成分に加えて、崩壊剤を含有する。このような崩壊剤としては、例えば水と接触して吸水、膨潤、あるいは核を構成している有効成分と賦形剤との間にチャネルを作

10

るなどにより顆粒を崩壊させるものを用いることができる、例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム（五徳薬品製、ECG-505）、クロスカルメロースナトリウム（例えば、旭化成（株）製、アクジアル）、クロスボビドン（例えば、BASF社製、コリドンCL）、低濃度ヒドロキシプロピルセルロース（信越化学（株））、カルボキシメチルスター（松谷化学（株））、カルボキシメチルスター（ナトリウム（木村産業製、エキスプロタブ）、部分α化デンプン（旭化成（株）製、PCS）などが用いられる。これらの崩壊剤は、一種または二種以上を組み合わせて使用できる。崩壊剤の配合量は、用いる薬物の種類や配合量、放出性の製剤設計などにより適宜選択されるが、速放性製剤全量に対して、例えば約0.05～約30w/w%、好ましくは約0.5～約15w/w%である。

20

【0259】速放性製剤が経口固型製剤である場合、経口固型製剤の場合には上記の組成に加えて、所望により固型製剤において慣用の添加剤をさらに含んでいてよい。このような添加剤としては、例えば結合剤（例えば、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム末、メチセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ブルラン、デキストリンなど）、滑沢剤（例えば、ポリエチレングリコール、ステアリン酸マグネシウム、タルク、軽質無水ケイ酸（例えば、エロジル（日本エロジル））、界面活性剤（例えば、アルキル硫酸ナトリウムなどのアニオン系界面活性剤、ポリオキシエチレン脂肪酸エステルおよびポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体等の非イオン系界面活性剤など）、着色剤（例えば、タル系色素、カラメル、ベンガラ、酸化チタン、リボフラビン類）、必要ならば、矫味剤（例えば、甘味剤、香料など）、吸着剤、防腐剤、潤滑剤、帶電防止剤などが用いられる。また、安定化剤として酒石酸、クエン酸、コハク酸、フマル酸などの有機酸を加えてよい。

30

【0260】上記結合剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコールおよびポリビニルピロリドンなどが好ましく用いられる。

40

【0261】速放性製剤は、通常の製剤の製造技術に基づき、前記各成分を混合し、必要により、さらに練合し、成型することにより調製することができる。上記混合は、一般に用いられる方法、例えば、混合、練合などにより行われる。具体的には、例えば速放性製剤を粒子状に形成する場合、前記徐放性製剤の核の調製法と同様の手法により、バーチカルグラニュレーター、万能練合機（柳鐵工所製）、流動層造粒機FD-5S（パウレック社製）等を用いて混合しその後、湿式押し出し造粒法、流動層造粒法などにより造粒することにより調製することができる。

50

【0262】このようにして得られた速放性製剤と徐放性製剤とは、そのまあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に常法により別々に製剤化後、同時あるいは任意の投与間隔を挟んで組み合わせて投与する製剤としてもよく、また両者をそのままあるいは適宜、製剤賦形剤等と共に一つの経口投与製剤（例、顆粒剤、細粒剤、錠剤、カプセル等）に製剤化してもよい。両製剤を顆粒あるいは細粒に製して、同一のカプセル等に充填して経口投与用製剤としてもよい。

【0263】〔3〕舌下錠、バッカルまたは口腔内速崩壊剤およびその調製

舌下錠、バッカル製剤、口腔内速崩壊剤として本発明の併用薬を製する場合は、錠剤などの固形製剤であってもよいし、口腔粘膜貼付錠（フィルム）であってもよい。

【0264】舌下錠、バッカルまたは口腔内速崩壊剤としては、抗コリン剤またはNK-2受容体アンタゴニストと賦形剤とを含有する製剤が好ましい。また、滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤などの補助剤を含有していてもよい。また、吸収を容易にし、生体内利用率を高めるために $\beta$ -シクロデキストリンまたは $\beta$ -シクロデキストリン誘導体（例、ヒドロキシプロビル- $\beta$ -シクロデキストリンなど）などを含有していてもよい。

【0265】上記賦形剤としては、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤としてはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられ、特に、ステアリン酸マグネシウムやコロイドシリカが好ましい。等張化剤としては塩化ナトリウム、グルコース、フルクトース、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、サッカロース、グリセリン、尿素などが挙げられ、特にマンニトールが好ましい。親水性担体としては結晶セルロース、エチルセルロース、架橋性ポリビニルピロリドン、軽質無水ケイ酸、ケイ酸、リン酸二カルシウム、炭酸カルシウムなどの膨潤性親水性担体が挙げられ、特に結晶セルロース（例、微結晶セルロースなど）が好ましい。水分散性ポリマーとしてはガム（例、トラガカントガム、アカシアガム、グーガム）、アルギン酸塩（例、アルギン酸ナトリウム）、セルロース誘導体（例、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロビルセルロース、ヒドロキシプロビルメチルセルロース）、ゼラチン、水溶性デンプン、ポリアクリル酸（例、カーボマー）、ポリメタクリル酸、ポリビニルアルコール、ポリエチレンジリコール、ポリビニルピロリドン、ポリカーボフィルなどが挙げられ、ヒドロキシプロビルメチルセルロース、ポリアクリル酸、アルギン酸塩、ゼラチン、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレンジリコールなどが好ましい。特にヒドロキシプロビルメチルセルロ

10

20

30

40

50

ースが好ましい。安定化剤としては、システイン、チオソルビトール、酒石酸、クエン酸、炭酸ナトリウム、アスコルビン酸、グリシン、亜硫酸ナトリウムなどが挙げられ、特に、クエン酸やアスコルビン酸が好ましい。

【0266】舌下錠、バッカルまたは口腔内速崩壊剤は、本発明の併用薬における各有効成分と上記したような賦形剤とを自体公知の方法により混合することにより製造することができる。さらに、所望により上記した滑沢剤、等張化剤、親水性担体、水分散性ポリマー、安定化剤、着色剤、甘味剤、防腐剤などの補助剤を混合してもよい。上記成分を同時にしくは時間差をおいて混合した後、加圧打錠成形することにより舌下錠、バッカル錠または口腔内速崩壊錠が得られる。適度な硬度を得るために、打錠成形の過程の前後において必要に応じ水やアルコールなどの溶媒を用いて加湿・湿润させ、成形後、乾燥させて製造してもよい。

【0267】粘膜貼付錠（フィルム）に成型する場合は、本発明の併用薬における各有効成分および上記した水分散性ポリマー（好ましくは、ヒドロキシプロビルセルロース、ヒドロキシプロビルメチルセルロース）、賦形剤などを水などの溶媒に溶解させ、得られる溶液を流延させて（cast）フィルムとする。さらに、可塑剤、安定剤、酸化防止剤、保存剤、着色剤、緩衝剤、甘味剤などの添加物を加えてよい。フィルムに適度の弾性を与えるためポリエチレンジリコールやプロピレンジリコールなどのグリコール類を含有させたり、口腔の粘膜ライニングへのフィルムの接着を高めるため生物接着性ポリマー（例、ポリカーボフィル、カルボポール）を含有させてもよい。流延は、非接着性表面に溶液を注ぎ、ドクターブレードなどの塗布用具で均一な厚さ（好ましくは10～1000ミクロン程度）にそれを広げ、次いで溶液を乾燥してフィルムを形成することにより達成される。このように形成されたフィルムは室温もしくは加温下乾燥させ、所望の表面積に切断すればよい。

【0268】好ましい口腔内速崩壊剤としては、本発明の併用薬における各有効成分と、本発明の併用薬における各有効成分とは不活性である水溶性もしくは水分散性キャリヤーとの網状体からなる固体状の急速拡散投与剤が挙げられる。該網状体は、本発明の併用薬における各有効成分を適当な溶媒に溶解した溶液から構成されている固体状の組成物から溶媒を蒸発させることによって得られる。

【0269】該口腔内速崩壊剤の組成物中には、本発明の併用薬における各有効成分に加えて、マトリックス形成剤と二次成分とを含んでいるのが好ましい。

【0270】該マトリックス形成剤としてはゼラチン類、デキストリン類ならびに大豆、小麦ならびにオオバコ（psyllium）種子タンパクなどの動物性タンパク類もしくは植物性タンパク類；アラビアゴム、ガーガム、寒天ならびにキサンタンなどのゴム質物質；多糖類；アルギ

ン酸類；カルボキシメチルセルロース類；カラゲナン類；デキストラン類；ペクチン類；ポリビニルピロリドンなどの合成ポリマー類；ゼラチンーアラビアゴムコンプレックスなどから誘導される物質が含まれる。さらに、マンニトール、デキストロース、ラクトース、ガラクトースならびにトレハロースなどの糖類；シクロデキストリンなどの環状糖類；リン酸ナトリウム、塩化ナトリウムならびにケイ酸アルミニウムなどの無機塩類；グリシン、L-アラニン、L-アスパラギン酸、L-グルタミン酸、L-ヒドロシキプロリン、L-イソロイシン、L-ロイシンならびにL-フェニルアラニンなどの炭素原子数が2から12までのアミノ酸などが含まれる。

【0271】マトリックス形成剤は、その1種もしくはそれ以上を、固形化の前に、溶液または懸濁液中に導入することができる。かかるマトリックス形成剤は、界面活性剤に加えて存在していてもよく、また界面活性剤が排除されて存在していてもよい。マトリックス形成剤はそのマトリックスを形成することに加えて、NK-1受容体アンタゴニスト、抗コリン剤またはNK-2受容体アンタゴニストの拡散状態をその溶液または懸濁液中に維持する助けをすることができる。

【0272】保存剤、酸化防止剤、界面活性剤、増粘剤、着色剤、pH調整剤、香味料、甘味料もしくは食味マスキング剤などの二次成分を該組成物中に含有させてもよい。適当な保存剤としては、パラベン類、ソルビン酸が挙げられる。適当な酸化防止剤としては、亜硫酸塩、アスコルビン酸が挙げられる。適当な界面活性剤としては、ポリソルベート80、マクロゴールが挙げられる。適当な増粘剤としては、天然ガム類、セルロース誘導体が挙げられる。適当な着色剤としては、赤色、黒色ならびに黄色酸化鉄類およびエリス・アンド・エベラーレンド社のFD&Cブルー2号ならびにFD&Cレッド40号などのFD&C染料が挙げられる。適当な香味料には、ミント、ラズベリー、甘草、オレンジ、レモン、グレープフルーツ、カラメル、バニラ、チェリーならびにグレープのフレーバーおよびその組合せたものが含まれる。適当なpH調整剤は、クエン酸、酒石酸、リン酸、塩酸およびマレイン酸が含まれる。適当な甘味料としてはアスパルテーム、アセスルフェームKならびにタウマチンなどが含まれる。適当な食味マスキング剤としては、重炭酸ナトリウム、イオン交換樹脂、シクロデキストリン包接化合物、吸着質物質ならびにマイクロカプセル化アポモルフィンが含まれる。

【0273】製剤には通常約0.1～約50重量%、好ましくは約0.1～約30重量%の本発明の併用薬における各有効成分を含み、約1分～約60分の間、好ましくは約1分～約15分の間、より好ましくは約2分～約5分の間に（水に）本発明の併用薬における該各有効成分の90%以上を溶解させることが可能な製剤（上記、

舌下錠、バッカルなど）や、口腔内に入れられて1ないし60秒以内に、好ましくは1ないし30秒以内に、さらに好ましくは1ないし10秒以内に崩壊する口腔内速崩壊剤が好ましい。

【0274】上記賦形剤の製剤全体に対する含有量は、約10～約99重量%、好ましくは約30～約90重量%である。 $\beta$ -シクロデキストリンまたは $\beta$ -シクロデキストリン誘導体の製剤全体に対する含有量は0～約30重量%である。滑沢剤の製剤全体に対する含有量は、約0.01～約10重量%、好ましくは約1～約5重量%である。等張化剤の製剤全体に対する含有量は、約0.1～約90重量%、好ましくは、約10～約70重量%である。親水性担体の製剤全体に対する含有量は約0.1～約50重量%、好ましくは約10～約30重量%である。分散性ポリマーの製剤全体に対する含有量は、約0.1～約30重量%、好ましくは約10～約25重量%である。安定化剤の製剤全体に対する含有量は約0.1～約10重量%、好ましくは約1～約5重量%である。上記製剤はさらに、着色剤、甘味剤、防腐剤などの添加剤を必要に応じ含有していてもよい。

【0275】本発明の併用薬の一日投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、感受性差、投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類などによって異なり、特に限定されない。本発明の併用薬における各有効成分の投与量は、副作用が問題とならない範囲であれば、特に限定されないが、通常、経口投与で哺乳動物1kg体重あたり約0.005～約100mg、好ましくは約0.05～約50mgであり、更に好ましくは約0.2～約30mgであり、これを通常1日1～3回に分けて投与する。

【0276】本発明の併用薬における各有効成分は、副作用が問題とならない範囲であればどのような量を設定することも可能である。本発明の併用薬における各有効成分としての一日投与量は、症状の程度、投与対象の年齢、性別、体重、感受性差、投与の時期、間隔、医薬製剤の性質、調剤、種類、有効成分の種類などによって異なり、特に限定されないが、薬物の量として通常、たとえば経口投与で、哺乳動物1kg体重あたり約0.001～2000mg程度、さらに好ましくは、約0.1～100mg程度であり、これを通常1日1～4回に分けて投与する。

【0277】本発明の併用薬を投与するに際しては、2または3成分を同時期に投与してもよいが、1成分を先に投与した後、他の成分を投与してもよい。また、2成分を1つの製剤とし、1成分を別の製剤として、別々または同時に投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、抗コリン剤またはNK-2受容体アンタゴニストを先に投与する場合、抗コリン剤またはNK-2受容体アンタゴニストを投与した後1分～3日以

内、好ましくは10分～1日以内、より好ましくは15分～1時間以内にNK-1受容体アンタゴニストを投与する方法が挙げられる。NK-1受容体アンタゴニストを先に投与する場合、NK-1受容体アンタゴニストを投与した後、1分～1日以内、好ましくは10分～6時間以内、より好ましくは15分から1時間以内に抗コリン剤またはNK-2受容体アンタゴニストを投与する方法が挙げられる。

【0278】好ましい投与方法としては、例えば、経口投与製剤に製形された抗コリン剤またはNK-2受容体アンタゴニスト約0.001～約200mg/kgを経口投与し、約15分後に経口投与製剤に製形された化合物(T)約0.005～約100mg/kgを1日量として経口投与する。

【0279】本発明の併用薬において、製剤全体に対する化合物(T)の含有量は、製剤の形態によって相違するが、通常、製剤全体に対して0.1～100重量%程度、好ましくは0.1～50重量%程度、さらに好ましくは0.5～20重量%程度である。

【0280】NK-1受容体アンタゴニストの作用点は、脊髄を含む中枢神経系であると考えられている。一方、NK-2受容体アンタゴニストや抗コリン剤の作用点は、末梢神経系であると考えられている。従って、こ\*

\*のように作用点の異なる薬物を併用することにより、単独投与する場合に比べて、それらの投与量を軽減することができ、少量で十分な頻尿、尿失禁の治療効果を発揮することができる。

【0281】NK-1受容体アンタゴニストと抗コリン剤および/またはNK-2受容体アンタゴニストを併用することにより、抗コリン剤またはNK-2受容体アンタゴニストを単独投与する場合に比べて、それらの投与量を少なくすることができ、例えば、抗コリン剤が有する口渴等の副作用の軽減を図ることができる。

【0282】本明細書中において、特に明記していないくても、NK-1受容体アンタゴニストとの語は、NK-1受容体アンタゴニストおよびその塩ならびにそれらのプロドラッグを包含し、また、NK-2受容体アンタゴニストとの語はNK-2受容体アンタゴニストおよびその塩ならびにそれらのプロドラッグを包含する。

【0283】以下に、参考例、実施例および試験例に基づいて本発明をより詳細に説明するが、本発明は実施例により限定されるものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させててもよい。

#### 【0284】

##### 【実施例】

##### 参考例1

(1) 化合物No. 3	10.0 mg
(2) 乳糖	60.0 mg
(3) コーンスターク	35.0 mg
(4) ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.0 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	2.0 mg

化合物No. 3 10.0mgと乳糖60.0mgおよびコーンスターク35.0mgとの混合物を、10重量%ヒドロキシプロピルメチルセルロース水溶液0.03ml(ヒドロキシプロピルメチルセルロースとして3.0mg)を用いて顆粒化した後、40℃で乾燥し篩過した。得られた顆粒をステアリン酸マグネシウム2.0mgと混合し、圧縮した。得られた素錠を、蔗糖、二酸化チタン、タルクおよびアラビアゴムの水懸濁液による糖衣でコーティングした。コーティングが施された錠剤をミツロウで艶出してコート錠を得た。

##### 【0285】参考例2

(1) 化合物No. 3	10.0 mg
(2) 乳糖	70.0 mg
(3) コーンスターク	50.0 mg
(4) 可溶性デンプン	7.0 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	3.0 mg

化合物No. 3 10.0mgとステアリン酸マグネシウム3.0mgを可溶性デンプンの水溶液0.07ml(可溶性デンプンとして7.0mg)で顆粒化した後、乾燥し、乳糖70.0mgおよびコーンスターク50.0mgと混合した。混合物を圧縮して錠剤を得た。

##### 30※【0286】参考例3

化合物No. 3	200 mg
安息香酸ナトリウム	200 mg
注射用蒸留水	全量 2ml
化合物No. 3 および安息香酸ナトリウムを注射用蒸留水に溶解し、無菌に製する。	

##### 【0287】参考例4

塩化オキシブチニン	200 mg
安息香酸ナトリウム	200 mg
注射用蒸留水	全量 2ml

40 塩化オキシブチニンおよび安息香酸ナトリウムを注射用蒸留水に溶解し、無菌に製する。

##### 【0288】参考例5

酒石酸トルテロジン	200 mg
安息香酸ナトリウム	200 mg
注射用蒸留水	全量 2ml

酒石酸トルテロジンおよび安息香酸ナトリウムを注射用蒸留水に溶解し、無菌に製する。

##### 【0289】参考例6

塩酸(±)SR48968	200 mg
安息香酸ナトリウム	200 mg

69

70

注射用蒸留水 全量 2ml  
塩酸(±)SR48968および安息香酸ナトリウムを注射用蒸留水に溶解し、無菌に製する。

## 【0290】実施例1

参考例1～3の何れかの製剤と参考例4の製剤をそれぞれ別々に投与して併用する。

## 【0291】実施例2

参考例1～3の何れかの製剤と参考例5の製剤をそれぞれ別々に投与して併用する。

## 【0292】実施例3

参考例1～3の何れかの製剤と参考例6の製剤をそれぞれ別々に投与して併用する。

## 【0293】実施例4

参考例1～3のいずれかの製剤と参考例4の製剤と参考例6の製剤をそれぞれ別々に投与して併用する。

## 【0294】試験例1

化合物No.3と塩酸(±)SR48968の頻尿、尿失禁\*

\*禁抑制作用に関する併用効果を、シクロフォスファミド誘発頻尿ラットにおけるウレタン麻酔下の膀胱容量を増大させる能力により示した。シクロフォスファミド200mg/kgまたは溶媒を腹腔内投与し、翌日、膀胱容量に対する試験を行った。尿を引き抜くことで膀胱内を空とした後、生理食塩水を一定速度(0.3ml/分)で膀胱内に注入することで排尿を誘発した。この操作を繰り返し安定した膀胱容量(排尿誘発までに注入された生理食塩水量)を確認後、化合物を静脈内投与し、作用を調べた。投与10分後の膀胱容量の変化を測定した。結果を表1に示す。シクロフォスファミド投与により減少した膀胱容量に対し、それぞれ単独では膀胱容量を増大させない用量の化合物No.3および塩酸(±)SR48968を併用すると、膀胱容量は増大し、両薬物の併用効果が認められた。

## 【0295】

## 【表1】

表1. ウレタン麻酔モルモットの膀胱容量に対するタキキニンNK-1受容体

アンタゴニストとタキキニンNK-2受容体アンタゴニストの併用効果

シクロフォスファミド投与の有無 (200mg/kg, i.p.)	薬物、静脈内投与 (用量, mg/kg)	膀胱容量		
		投与前 (ml)	投与後 (ml)	増加率 (%)
-	-	1.89±0.23	-	-
+	達媒	1.10±0.37	0.94±0.12	3.6±14.1
+	化合物No.3(0.3)	1.08±0.14	1.05±0.14	-0.28±5.3
+	SR48968(10)	0.99±0.08	1.03±0.09	3.8±3.3
+	化合物No.3(0.3) +SR48968(10)	1.02±0.14	1.82±0.28	55.0±10.1

値は5～7例の平均±標準誤差を示す。

\*P&lt;0.05(対溶媒投与对照群、ダネット検定)

【0296】薬物は溶媒(N,N-dimethylacetamide-polyethylene glycol 400(V/V, 1:1))に溶解して静脈内投与した。データは平均±標準誤差で示した。

## 【0297】試験例2

化合物No.3と塩酸オキシブチニンの頻尿、尿失禁抑制作用に関する併用効果を、シクロフォスファミド誘発頻尿ラットにおけるウレタン麻酔下の膀胱容量を増大させる能力により示した。シクロフォスファミド200mg/kgまたは溶媒を腹腔内投与し、翌日、膀胱容量に対する試験を行った。尿を引き抜くことで膀胱内を空とした後、生理食塩水を一定速度(0.3ml/分)で膀胱内に注入することで排尿を誘発した。この操作を繰り返し安定した膀胱容量(排尿誘発までに注入された生理食塩水量)を確認後、化合物を静脈内投与し、作用を調べた。投与10分後の膀胱容量の変化を測定した。結果を表2に示す。シクロフォスファミド投与により減少した膀胱容量に対し、それぞれ単独では膀胱容量を増大させない用量の化合物No.3および塩酸オキシブチニンを併用すると、膀胱容量は増大し、両薬物の併用効果が認められた。

※膀胱内に注入することで排尿を誘発した。この操作を繰り返し安定した膀胱容量(排尿誘発までに注入された生理食塩水量)を確認後、化合物を静脈内投与し、作用を調べた。投与10分後の膀胱容量の変化を測定した。結果を表2に示す。シクロフォスファミド投与により減少した膀胱容量に対し、それぞれ単独では膀胱容量を増大させない用量の化合物No.3および塩酸オキシブチニンを併用すると、膀胱容量は増大し、両薬物の併用効果が認められた。

## 【0298】

## 【表2】

71

72

表2. ウレタン麻酔モルモットの膀胱容量に対するタキキニンNK-1受容体

アンタゴニストと抗コリン剤塩化オキシブチニンの併用効果

シクロオクタミド投与の有無 (200 mg/kg, i.p.)	薬物、静脈内投与 (用量, mg/kg)	膀胱容量		
		投与前 (ml)	投与後 (ml)	増加率 (%)
-	-	1.68±0.27	-	-
+	溶媒	0.60±0.07	0.58±0.08	-0.7±14.2
+	化合物No.3(0.3)	0.68±0.08	0.80±0.09	28.8±12.4
+	塩化オキシブチニン(1)	0.78±0.13	0.78±0.12	0.0±12.4
+	化合物No.3(0.3) + 塩化オキシブチニン(1)	0.68±0.12	1.40±0.22	198.7±112.2*

値は5~7例の平均±標準誤差を示す。

\* P&lt;0.05 (対溶媒投与群と照群, ダネット検定)

【0299】薬物は溶媒 (N,N-dimethylacetamide-poly ethylene glycol 400 (V/V, 1:1)) に溶解して静脈内投与した。データは平均±標準誤差で示した。

## 【0300】

【発明の効果】NK-1受容体アンタゴニスト（特に、化合物(I)もしくはその塩またはそのプロドラッグ）と抗コリン剤またはNK-2受容体アンタゴニストとを組み合わせて使用することにより、(1)頻尿、尿失禁、\*

\*喘息、慢性閉塞性肺疾患、リューマチ関節炎、変形関節炎、疼痛、咳、過敏性腸疾患、嘔吐、うつ病、不安症、躁鬱病、精神分裂病などの疾患に対して優れた治療効果を発揮でき、(2)抗コリン剤またはNK-2受容体アンタゴニストを単独投与する場合に比べて、それらの投与量を軽減することができ、(3)各薬剤が有する副作用を軽減することができる。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 45/06		A 6 1 K 45/06	
A 6 1 P 1/06		A 6 1 P 1/06	
1/08		1/08	
7/12		7/12	
11/00		11/00	
11/06		11/06	
11/14		11/14	
19/02		19/02	
25/04		25/04	
25/18		25/18	
25/22		25/22	
25/24		25/24	
29/00	1 0 1	29/00	1 0 1
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
	1 2 1		1 2 1
// C 0 7 D 471/14	1 0 2	C 0 7 D 471/14	1 0 2

F ターム(参考) 4C065 AA04 CC10 DD03 EE03 HH01  
JJ01 KK04 LL04 PP03  
4C084 AA19 AA20 AA24 MA02 NA05  
NA14 ZA031 ZA081 ZA121  
ZA181 ZA591 ZA621 ZA661  
ZA711 ZA841 ZA961 ZB131  
ZB151 ZC022 ZC422 ZC751  
4C086 AA01 AA02 CB11 CB14 MA02  
MA03 MA04 MA09 NA05 NA14  
ZA03 ZA12 ZA18 ZA59 ZA62  
ZA66 ZA84 ZA96 ZB13 ZB15  
ZC02 ZC42 ZC75